UNTERSUCHUNGEN ZUR STEREOSELEKTIVEN LENKUNG DER GLYCOSIDSYNTHESE - REAKTIVE ZWISCHENSTUFEN UNTER NACHBARGRUPPENBETEILIGUNG

Inaugural-Dissertation
zur
Erlangung des Doktorgrades
der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der
Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Jürgen Wichelhaus
aus Wuppertal

Düsseldorf 1981

UNTERSUCHUNGEN ZUR STEREOSELEKTIVEN LENKUNG DER GLYCOSIDSYNTHESE - REAKTIVE ZWISCHENSTUFEN UNTER NACHBARGRUPPENBETEILIGUNG

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Mathematisch-Naturwissenschaftlichen

Fakultät

der

Universität Düsseldorf

vorgelegt

von

Jürgen Wichelhaus

aus

Wuppertal

Düsseldorf 1981

Angefertigt mit Genehmigung der
Mathematisch-Naturwissenschaftlichen Fakultät
der Universität Düsseldorf

1. Berichterstatter: Prof. Dr. G. Wulff
2. Berichterstatter: Prof. Dr. H. D. Martin

Tag der mündlichen Prüfung: 29.10.1981

Die vorliegende Arbeit wurde in der Zeit von Dezember 1977 bis Oktober 1979 am Institut für Organische Chemie und Biochemie der Rheinischen-Friedrich-Wilhelms-Universität Bonn unter Leitung von Herrn Prof. Dr. G. Wulff und von November 1979 bis Juni 1981 am Institut für Organische Chemie II der Universität Düsseldorf unter gleicher Leitung angefertigt.

Meinem verehrten Lehrer,

Herrn Prof. Dr. G. Wulff

danke ich für die wertvollen Ratschläge und die großzügige Unterstützung meiner Arbeit.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536504_0028

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG	1
II.	THEORETISCHER TEIL	27
1.	Untersuchungen zur 1,2-cis,ß-Glycosid-synthese	27
2.	Thermische Umlagerung von Acylortho-estern - Kreuzungsexperimente	40
3.	Untersuchungen zum Hydrolyseverhalten von Acylorthoestern - Nachweis eines sauren Orthoesters	67
4.	Nachweis und Reaktionsweise des von Win-stein als Zwischenstufe zur Diskussion ge-stellten Verbindungstyps 1,2-O-(1-Carb-oxy-ethyliden)cis-cyclohexandiol-(1,2)	96
5.	Zusammenfassung	109
III.	EXPERIMENTELLER TEIL	113
1.	Allgemeines	113
2.	Lösungsmittel	114
3.	Reagenzien	114
4.	Darstellung der Carbonsäuren	115
4.1.	Darstellung der 4-(4-Biphenylyl)-butter-säure	115
4.1.1.	4-(4-Biphenylyl)-4-oxobuttersäure	115
4.1.2.	4-(4-Biphenylyl)-buttersäure	115
4.2.	Darstellung der 4-(4'-Methoxy-4"-biphenylyl)-buttersäure	116
4.2.1.	4-Methoxybiphenyl	116
4.2.2.	4,4-(4'-Methoxy-4"-biphenylyl)-ketobutter-säure	116

		Seite
4.2.3.	4-(4'-Methoxy-4"-biphenylyl)-buttersäure	117
5.	Darstellung der Silbersalze	117
5.1.	Silbercarbonat und Silberoxid	117
5.2.	Darstellung der Carbonsäuresilbersalze	118
6.	Darstellung der Carbonsäurealkalisalze	118
7.	Darstellung von Diazomethan	118
8.	Darstellung und Reinigung der benötigten Alkoholkomponenten	119
8.1.	Reinigung des Cholesterols	119
8.2.	Methyl-2-O-acetyl-4,6-O-benzyliden-α-D-glucopyranosid	119
8.3.	Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-α-D-glucopyranosid	119
9.	Experimente zur 1,2-cis,ß-Glycosidsynthese	119
9.1.	Zur Arbeitstechnik	119
9.2.	Cholesteryl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-ß-D-glucopyranosid 51	120
9.3.	2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosylbromid 52b	120
9.4.	Umsetzung von 52b mit Alkoholen zu ß-D-Mannosiden (Methode I)	121
9.5.	Umsetzung von 52b mit Alkoholen zu α-D-Mannosiden (Methode II)	121
9.6.	Cholesteryl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-ß-D-mannopyranosid 56a	122
9.6.1.	Cholestan-3ß-yl-ß-D-mannopyranosid 56d	122
9.6.2.	Cholesteryl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosid 57a	123
9.7.	Methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-ß-D-mannopyranosyl)-2,3,4,-tri-O-acetyl-α-D-glucopyranosid 56c	123

		Seite
9.7.1.	Methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-ß-D-mannopyranosyl)-2,3,4-tri-O-acetyl-α-D-glucopyranosid 56f	124
9.7.2.	Methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosyl)-2,3,4-tri-O-acetyl-α-D-glucopyranosid 57c	124
9.8.	Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-ß-D-mannopyranosid 56b	125
9.9	Methyl-2-O-acetyl-3-O-benzyl-4,6-O-benzyliden-α-D-glucopyranosid 55b	125
10.	Nachweis und Darstellung verschiedener Acylorthoester	126
10.1.	1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-ß-D-glucopyranose	126
10.2.	Darstellung der Halogenosen	126
10.2.1.	Acetobromglucose, Acetobromxylose, 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-α-D-glucopyranosylbromid	126
10.2.2.	Darstellung von in Position 6 des Pyranoseringes unterschiedlich substituierten 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-D-glucopyranosen	126
10.2.3.	Darstellung der in Position 6 des Pyranoseringes unterschiedlich substituierten Glucohalogenosen	127
10.3.	Arbeitstechnik	131
10.4.	Darstellung der Acylorthoester	132
10.5.	^{1}H-NMR-chemische Verschiebungen von Acylorthoestern anhand einiger ausgewählter Beispiele	136
10.6.	Darstellung der 1-ß-D-Acylverbindungen	137
10.6.1.	Darstellung durch thermische Umlagerung aus den Acylorthoestern	137
10.6.2.	Darstellung durch Umlagerung mit N,N-Tetramethylharnstoff-Trifluormethansulfonsäure (im ^{1}H-NMR-Röhrchen)	137

		Seite
10.6.3.	Darstellung aus den jeweiligen Halogenosen zu Vergleichszwecken	137
11.	Kreuzungsexperimente	140
11.1.	Messung der Halbwertszeiten der zu den Kreuzungsexperimenten benutzten Acylorthoester 27, 69, 71 und 73	140
11.2.	Zur Auswertung der Messungen	140
11.3.	Durchführung der Kreuzungsexperimente	147
11.4.	Bestimmung der Extinktionskoeffizienten	147
11.5.	Ermittlung der optimalen hochdruckflüssigkeitschromatographischen Trennungsbedingungen	147
11.6.	Hochdruckflüssigkeitschromatographische Untersuchungen der Reaktionslösungen	147
12.	Untersuchungen zum Hydrolyseverhalten von Acylorthoestern	149
12.1.	Darstellung von Vergleichssubstanzen	149
12.1.1.	2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-ß-D-glucopyranose 84	149
12.1.2.	1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose 85	149
12.1.3.	2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose 86	149
12.1.4.	1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-mannopyranose 87	149
12.1.5.	3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-trichloracetyl-1-O-[4-(4-biphenylyl)butyryl]ß-D-glucopyranose 88	149
12.1.6.	3,4,6-Tri-O-acetyl-1-O-[4-(4-biphenylyl) butyryl]ß-D-glucopyranose 89	149
12.2.	Abfangreaktion mit Diazomethan zum Nachweis des sauren Orthoesters 90	151

		Seite
12.2.1.	Darstellung des 1,2-Methylorthoesters 91a zu Vergleichszwecken	152
12.2.2.	Entstehung des 1,2-Ethylorthoesters 92	152
12.3.	Hydrolyseexperimente	154
12.3.1.	Zur Ermittlung der chemischen Verschiebungen und der Kopplungskonstanten der H_1-Protonen von trifluoracetylierten Hydroxyzuckern 84a-87a und 89a	154
12.3.2.	Untersuchung des Verhaltens von Acetobromglucose und des Acylorthoesters 27 unter den Reaktionsbedingungen der Trifluoracetylierung	154
12.3.3./ 12.3.4.	^{1}H-NMR-spektroskopische Verfolgung der Hydrolyse des Acylorthoesters 27 unter "sauren" und unter basischen Bedingungen	155
12.3.5.	Zur Ermittlung des Verhaltens der Hydroxyzucker 84-86 unter den bei der Hydrolyse von 27 gewählten Reaktionsbedingungen	155
12.3.6.	Messung der Änderung des pH-Wertes während der Hydrolyse von 27	155
12.3.7.	Auswertung der Ergebnisse	155
13.	Analyse der Hydrolyseprodukte bei Koenigs-Knorr-Reaktionen	157
13.1.	Koenigs-Knorr-Reaktion mit Isopropanol als Alkohol	157
13.2.	Koenigs-Knorr-Reaktion mit H_2O als Nukleophil	157
13.3.	Verhalten der Hydroxyzucker 84, 85 und 86 unter simulierten Koenigs-Knorr-Reaktionsbedingungen	157
13.3.1.	Equilibrierung von 84 in Pyridin	158

Seite

13.4. Zur Auswertung 158

14. Experimente zum Nachweis eines Acyl-orthoesters des Typs 43 am cis-1,2-Cyclohexandiol 158

14.1. Darstellung und Daten der als Ausgangs- oder Vergleichssubstanzen benötigten Verbindungen 158

14.2. Zur Arbeitstechnik 160

14.3. Versuche zur Darstellung von 1,2-O-[1-(4-(4-Biphenylyl)butyryloxy)ethyliden] cis-cyclohexandiol-(1,2) 100 160

14.4. Analyse der Reaktionsprodukte 161

14.5. Identifizierung der Hauptprodukte 162

14.5.1. cis-1,2-Cyclohexandiolketal des cis-1,2-Acetoxycyclohexanols 99 162

14.5.2. Weitere identifizierte Produkte 163

14.6. Darstellung von Diethoxymethylacetat (D.E.M.A.) 103 163

14.7. Versuche zur Darstellung des 1,2-O-(1-Acetyl-ethyliden)cis-cyclohexandiol-(1,2) 104 163

14.7.1./ Ermittlung der Synthesebedingungen 163
14.7.2. 164

14.7.3. Zum Reaktionsverhalten des Acylorthoesters 104 165

IV. LITERATURVERZEICHNIS 166

V. LEBENSLAUF 177

I. EINLEITUNG UND PROBLEMSTELLUNG

Kohlenhydratchemie läßt sich unter verschiedenen Gesichtspunkten betreiben. Betrachten wir Kohlenhydrate lediglich als eine Klasse aus der Vielzahl organischer Verbindungen, so können wir mannigfaltig chemische Reaktionen an ihnen und mit ihnen vollziehen. Eine solche Betrachtungsweise hat sicherlich ihre Berechtigung. Denn zahlreiche Aspekte, die zuerst an Kohlenhydraten gewonnen wurden, haben Eingang gefunden in die allgemeine organische Chemie [1), 2)]. So eignen sich Kohlenhydrate außerordentlich gut als Modellverbindungen für das Studium chemischer Reaktionen; insbesondere haben Untersuchungen an Zuckern der Stereochemie viele Impulse gegeben [2-11), 14)]. Das ist verständlich, da alle diastereomeren Verbindungen leicht zugänglich sind und die reaktionsfähigen Carbonyl- und Hydroxylgruppen die Darstellung verschiedenster Derivate ermöglichen. Der Ausdruck Konformation wurde von Haworth [3)] erstmals in die Chemie eingeführt, der diesen Begriff an Zuckermolekülen diskutierte. Isbell et al. [4), 5)] erkannten bei der Oxidation von Aldosen mit Brom erstmals den Einfluß der Konformation auf die Reaktionsgeschwindigkeit, und auch die Beteiligung von Nachbargruppen und die dafür erforderlichen sterischen Bedingungen wurden von Isbell [6)] an Kohlenhydraten entdeckt. Der wichtigen Beobachtung, daß ^{1}H-NMR-Kopplungskonstanten zweier Protonen an benachbarten Kohlenstoffatomen vom Diederwinkel abhängen [7)] - diese Erkenntnis führte zur Karplus-Gleichung [8)] - waren Arbeiten an Zuckern vorangegangen. Diese Liste ließe sich beliebig verlängern.

Andererseits darf der biochemische Aspekt der Kohlenhydrate nicht vergessen werden. Denn gerade dieser Punkt ist es, der ihre immense Wichtigkeit ausmacht. So gehören Polysaccharide, die in den verschiedensten Formen - z.B. als Cellulose, Stärke, Chitin usw. - vorkommen, zu den Gerüstsubstanzen

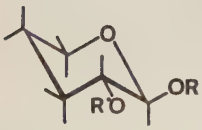
aller tierischer oder pflanzlicher Lebewesen. Darüberhinaus liefern Kohlenhydrate die notwendige Energie, um die Funktionen der Zelle aufrechtzuerhalten [12]. Als Rohstoffe haben Kohlenhydrate seit Beginn der Menschheitsgeschichte eine zentrale Rolle gespielt, und auch heute im Zeichen der Energie- und Rohstoffknappheit beginnt die Diskussion um die Nutzung von "Biomasse" zunehmend konkretere Formen anzunehmen. Natürliche Polymere, z.B. Stärke und Cellulose, sind dabei auch im Zeitalter der Kunststoffe den synthetischen Polymeren in der Summe ihrer Eigenschaften oftmals überlegen [12]. Hier tritt ein neuer Aspekt hinzu. Denn seit den Arbeiten von Staudinger ist bekannt, daß Eigenschaften von Polymeren nicht in erster Linie aus dem Verhalten ihrer monomeren Bausteine abzuleiten sind. Der makromolekulare Aufbau [12] bestimmt vielmehr Struktur und Funktion der Biopolymere; Überstrukturen sind für die biologische Nutzung oder für die anwendungstechnischen Eigenschaften der als Rohstoffe dienenden Polymere von Bedeutung. Um Überstrukturen bilden zu können, sind aber gerade solche Bedingungen wie sie Kohlenhydrate bieten - viele funktionelle Gruppen in bestimmten Anordnungen und Nachbarschaften und damit etwa die Möglichkeit zu Assoziationen, außerdem mehrere chirale Kohlenstoffatome - von ausschlaggebender Bedeutung.

Sowohl beim Aufbau von Zuckersequenzen,wie sie auch in zahlreichen oligomeren und polymeren Kohlenhydraten vorkommen, als auch bei der Verknüpfung von Zuckern mit vielen anderen Verbindungsklassen [1] gilt das besondere Augenmerk der Chemiker und Biochemiker der glycosidischen Bindung. Das Aglycon kann dabei sowohl über ein Sauerstoffatom, über ein Stickstoff- oder ein Schwefelatom an das anomere Kohlenstoffatom des Kohlenhydrats gebunden sein. Eine Aufzählung aller solcher Naturstoffe muß zwangsläufig unvollständig bleiben. Erwähnt werden sollen nur einige wenige Beispiele, so etwa die Glycoside pentacyclischer Triterpene (Saponine) und gewisse Steroidglycoside,die sogenannten Cardenolide, die in

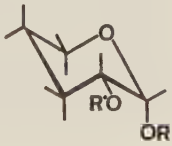
den Blättern der Digitalis-Arten vorkommen und als herzaktive Arzneimittel [13] Verwendung finden.
Phenolische Pflanzenstoffe, wie etwa Anthocyane, sind als Blütenfarbstoffe bekannt, Glycolipide finden sich in der Nervensubstanz des Gehirns, Glycoproteide sind als Grundbestandteile in den Kapselsubstanzen verschiedener Mikroorganismen [15]. Nicht unerwähnt bleiben dürfen die biologisch so wichtigen Nucleotide [14].

In all diesen Fällen ist die Konfiguration am anomeren Zentrum des Kohlenhydratteiles - je nach der relativen Lage des Aglycons zur Konfiguration am C-Atom 5 als α oder ß bezeichnet - von ausschlaggebender Bedeutung für die biologische oder therapeutische Aktivität solcher Verbindungen.

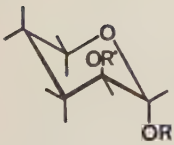
Insgesamt besteht das Problem, hinsichtlich der Konfiguration am anomeren Kohlenstoffatom und der benachbarten Gruppe am C-Atom 2 vier verschiedene Glycoside darstellen zu müssen:



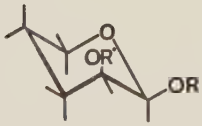
1,2-trans,ß



1,2-cis,α



1,2-trans,α

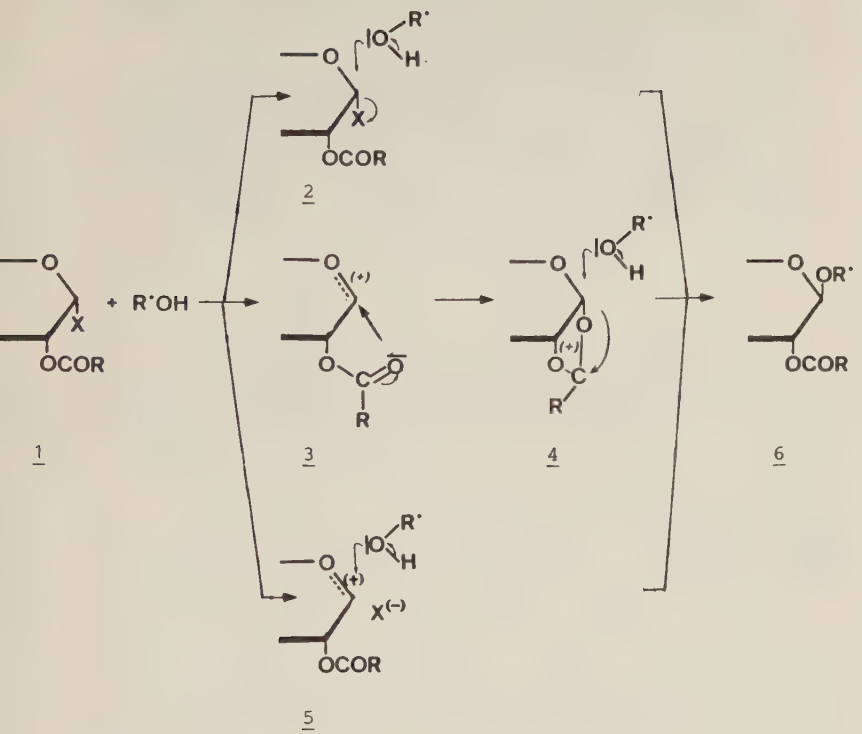


1,2-cis,ß

Abbildung I:

Die Abbildung I gibt die $^4C_1$-Konformation von Pyranosen [14] an, eine Konformation, in der Pyranosyl-Glycoside von Pentosen und Hexosen der D-Reihe gewöhnlich vorliegen. Die nachfolgenden Erläuterungen beziehen sich immer auf Pyranosen in der $^4C_1$-Konformation, obgleich sie auch auf Pyranosen in der $^1C_4$-Konformation oder auf Furanosen sinngemäß übertragbar sind [1].

Bei der Glycosidsynthese geht man meist so vor, daß man zunächst alle Hydroxylgruppen mit ausgewählten Schutzgruppen versieht und anschließend selektiv die Gruppe am Kohlenstoffatom 1 durch eine gute Abgangsgruppe - etwa ein Halogenid - austauscht. Mit Hilfe einer Aktivierung durch Metallsalze oder sonstige Säurefänger wird diese Abgangsgruppe durch eine Alkoholkomponente nukleophil substituiert. Der stereochemische Verlauf einer Glycosylierungsreaktion wird dabei in erster Linie durch die Art der Nachbargruppe am Kohlenstoffatom 2 der Pyranose bestimmt [16]. So führen Reaktionen mit acetylierten Halogenosen (1-Halogen-Zucker) in Gegenwart von Metallsalzaktivatoren im allgemeinen zu 1,2-trans-Verbindungen, im Falle von acetylierten Glucopyranosylhalogeniden also zum Glycosid mit ß-Konfiguration am anomeren Kohlenstoffatom; entsprechend führen Manno- oder Rhamnopyranosylhalogenide zu Glycosiden mit α-Konfiguration. Reaktionsschema I zeigt den Grund dafür auf:

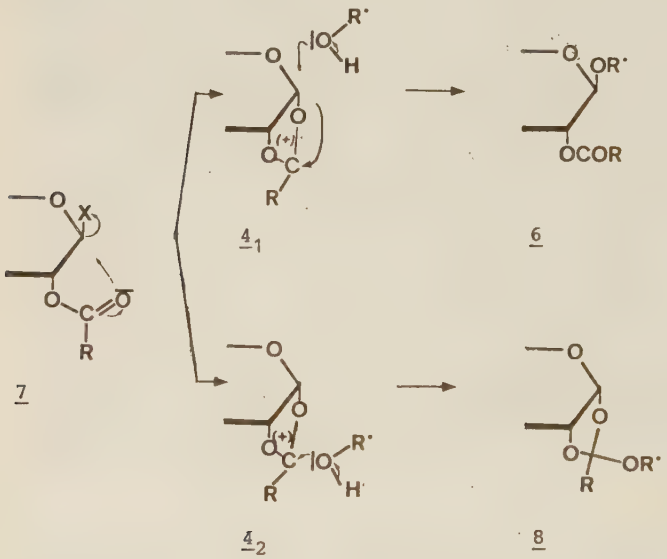


1 2 3 4 5 6

Schema I

1,2-cis-Acylglycosylhalogenide 1 können mit Alkoholen entweder im Sinne einer S_N2-Reaktion zum 1,2-trans-Glycosid 6 führen - entsprechend Weg 1 → 2 → 6 -oder es kann vorher eine Heterolyse der C-1-Halogen-Bindung eintreten, die zu einem Glycosylkation 3 führt [16-19]. Dieses hat allerdings die Möglichkeit, sich durch intramolekularen nukleophilen Angriff der sterisch besonders günstig zum kationischen Zentrum stehenden Acylgruppe am C-2-Atom zu stabilisieren [16]. Ein Nukleophil kann nun das dabei entstehende cyclische Acyloxoniumion 4 [20] durch einen Angriff am C-1-Atom zum 1,2-trans-Glycosid 6 öffnen. Ein je nach Lösungsmittel denkbares "intimate" Ionenpaar 5 [16] könnte ebenfalls zur totalen

Inversion der Konfiguration führen, während ein lösungsmittelgetrenntes Ionenpaar [16] auch Anteile an Glycosid mit Retention am C-1-Atom erzeugen könnte [21-24].
Darüberhinaus besteht die Möglichkeit, daß ein Nukleophil am Kohlenstoff des Dioxolanyliumkation-Ringes (hier als C-Atom 1' bezeichnet) angreifen kann, was im Falle von Alkoholen als Nukleophile zu Orthoestern 8 führt, entsprechend dem Weg über 4_2 im Schema II.



Schema II

Die letztere Möglichkeit tritt besonders bei 1,2-trans-Halogeniden auf, weil hier die Halogenablösung durch die Unterstützung der Nachbargruppe besonders gefördert wird. Aber auch in diesem Falle treten vorwiegend trans-Glycoside auf [25]. 1,2-cis-Glycoside findet man allenfalls als Nebenprodukte [1), 26), 27)], da durch die Nachbargruppenbeteiligung die Aktivierungsenergien für die im Schema II beschriebenen Wege wesentlich herabgesetzt sind.

Um gezielt zu 1,2-cis-Glycosiden zu kommen, ist damit gerade die Beteiligung der Nachbargruppe störend. Zur Darstellung von 1,2-cis-Glycosiden sind also peracetylierte Halogenosen nicht geeignet. Man benötigt vielmehr Halogenosen, die am C-2-Atom eine Schutzgruppe tragen, die nicht zur Nachbargruppenbeteiligung befähigt ist und die sich darüberhinaus nach vollzogener Umsetzung wieder leicht entfernen läßt, ohne daß geknüpfte Glycosidbindungen gelöst werden. Besonders geeignet dafür ist die Benzylethergruppe, die sich hydrogenolytisch auf schonende Weise spalten läßt.

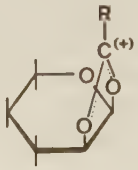
Zur Darstellung der 1,2-cis-Glycoside stehen heute einige leistungsfähige Verfahren zur Verfügung [1), 16),36)]. Genannt werden sollen hier die Umsetzung von cis- und trans-Halogenosen unter typischen S_N1-Bedingungen nach Helferich [24)] und die Methode von Lemieux [28-31)].

Wulff et al [32)] führten eine stereochemische Lenkung der Glycosylierungsreaktion mit Hilfe von Tetrahydrofuran durch. Dieses Konzept läßt sich auch zur Darstellung von Orthoestern nutzen, wie später noch näher erläutert werden soll.

Alle genannten Verfahren ergeben unabhängig von der Stellung der Nachbargruppe am C-2-Atom stets α-Glycoside, nicht aber notwendigerweise 1,2-cis-Glycoside. α-Glycoside sind nur dann auch 1,2-cis-Glycoside, wenn die Ausgangshalogenose eine 1,2-Glucokonfiguration aufweist, nicht aber bei Zucker-Halogeniden mit einer 1,2-Mannokonfiguration. Man kommt also mit Hilfe der genannten Verfahren nicht zu 1,2-cis, ß-Glycosiden.

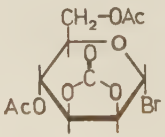
Die cis, ß-Konfiguration liegt in den Glycosiden der D-Mannose vor und kommt insbesondere in Glycoproteiden der Kapselsubstanzen zahlreicher Mikroorganismen vor [15)]. Die Synthese solcher cis,ß-Glycoside ist außerordentlich schwierig, was nicht zuletzt die geringe Zahl der Methoden zu ihrer Darstellung beweist, die weitaus geringer ist, als die zur Synthese der cis, α-Glycoside. Die Koenigs-Knorr-Reaktionen [40)] peracylierter

Mannohalogenosen ergeben in solchen Fällen die trans, α-Produkte [33]. Die Nachbargruppe am C-2-Atom führt hier durch Ausbildung des Acyloxonium-Ions 9 zur vollständigen Retention der Konfiguration am anomeren Kohlenstoff. Die später noch



9

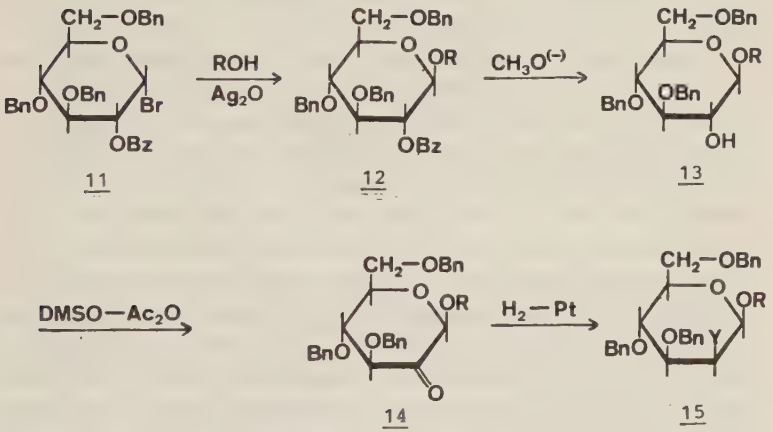
zu erwähnende Orthoestermethode nach Kochetkov [25] versagt aus demselben Grund und Reaktionen, die über Glycosylkationen 3 ablaufen, ergeben ebenfalls vorwiegend α-Mannoside, eine Folge der im Vergleich zu dem ß-Mannosid größeren thermodynamischen Stabilität der α-Verbindung [34), 35]. Deshalb ist es nicht verwunderlich, daß lediglich drei Verfahren von Bedeutung sind. 2,3-O-Carbonyl- α-D-mannopyranosylbromide 10 [34), 15] reagieren in einer Koenigs-Knorr-Reaktion weitgehend unter Inversion. Der Carbonat-5-Ring verhindert die Ausbildung eines planaren Carbonium-Ions und verschiebt die Reaktion somit in Richtung auf einen S_n2-Mechanismus. Die Ausbeute liegt bei der Methanolyse des Bromids



10

bei 85 % mit ca. 5 % α-Anteil. Das als Ausgangsprodukt eingesetzte Derivat 10 muß durch eine neunstufige Synthese hergestellt werden. Eine von Lindberg et al [38] entwickelte und von Garegg et al [37] modifizierte Methode geht stattdessen von

Glycosylhalogeniden aus,die leicht zu ß-Glucosiden umzusetzen sind. Die Schutzgruppe am C-2-Atom muß dabei so gewählt sein, daß sie sich leicht selektiv abspalten läßt, so daß durch Oxidation und nachfolgende selektive Reduktion [39] die Konfiguration am Kohlenstoffatom 2 umgekehrt werden kann. Schema III zeigt dies anhand der Glucohalogenose 11, die mit Ag_2O und einer Alkoholkomponente zum 2-O-Benzoyl-3,4,6-tribenzyl-ß-D-glucopyranosid 12 umgesetzt wird, das nach Abspaltung der Benzylgruppe zur ß-D-Hexapyranosidulose 14 oxidiert und anschließend katalytisch zum ß-D-Mannosid 15 reduziert wird. Dieses Verfahren ist natürlich auf oxidations- und



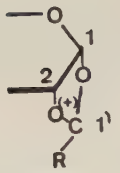
11 12 13 14 15

Schema III

reduktionsempfindliche Aglykone nicht anwendbar. Garegg et al [37] beschritten einen ähnlich vielstufigen Syntheseweg, wobei sie nach der schon erwähnten Orthoestermethode von Kochetkov [25] ß-Glucoside herstellten. Die Endausbeuten waren verständlicherweise besonders bei komplexeren Alkoholkomponenten gering.

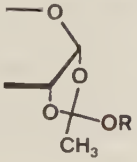
Während also für die Darstellung der 1,2-cis,ß-Glycoside Nachbargruppeneffekte regelrecht unerwünscht sind, lassen sie sich zur stereochemisch einheitlichen Lenkung zu 1,2-trans-Glycosiden höchst willkommen ausnutzen. Die klassische Umsetzung einer acetylierten 1,2-cis-Halogenose mit Alkoholen in Gegenwart von Ag_2CO_3 oder Ag_2O ist als Koenigs-Knorr-Reaktion [40] bekannt. Zahlreiche Abwandlungen dieser Methode hinsichtlich des verwendeten Silbersalzes, der Schutzgruppen, der Aktivierung der Alkoholkomponente usw. sind im Laufe der Jahre gemacht worden [1), 16), 37), 41), 42)]. Viele spezifische Probleme der 1,2-trans-Glycosidsynthese konnten somit gelöst werden. Die Umsetzung führt ausgehend von den stabilen 1,2-cis,α-Glycosylhalogeniden stets zu 1,2-trans-Glycosiden mit guter Stereoselektivität bis zu 95 % [1)]. Bei schwach nukleophilen Alkoholen sind die Ausbeuten jedoch oftmals gering. Die überwiegende Bildung der 1,2-trans-Glycoside ist verständlich, da die Acetylgruppe am C-2-Atom - entsprechend Schema I - ein Acyloxoniumion ausbilden kann, so daß ein Angriff des Nukleophils am C-1-Atom unter Inversion zum ß-Glycosid erfolgt. Betrachtet man die Reaktion genauer, so läßt sich die Glycosidbildung auch als trans-Ringöffnung des Acyloxoniumions mit der Struktur eines Dioxolanringes bezeichnen. Daß solche Dioxolanyliumkationen durchaus existent sind, zeigen u.a. Untersuchungen von Paulsen et al [43)] und von Pedersen et al [44)], die Benzylidenderivate verschiedener Pyranosen und Furanosen durch Hydridabstraktion mit Trityl-tetra-fluoroborat in Benzoxonium-Ionen überführten. Andererseits bietet ein solches Dioxolanyliumion noch weitere elektrophile Angriffspunkte, so am C-Atom 1' und denkbar auch am C-Atom 2.

Während sofort ersichtlich ist, daß letztere Möglichkeit weniger bevorzugt sein sollte als der Angriff



16

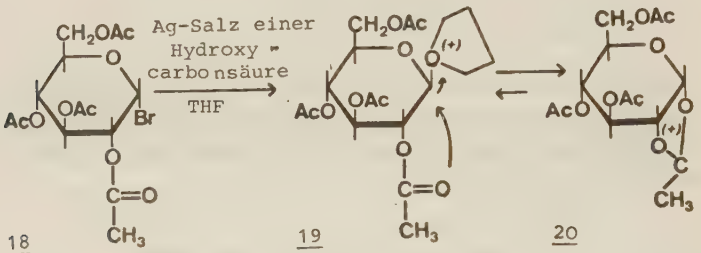
am C-1-Atom, so sollte das Kohlenstoff-Atom 1' jedoch ebenso elektrophil sein wie das C-1-Atom [45]. Der Alkohol sollte also auch hier angreifen und ein tetrahedrales Derivat bilden können, den Orthoester 17.



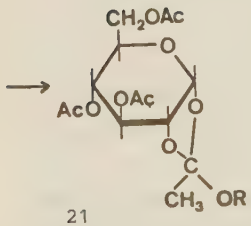
17

Solche Orthoester stellten früher bei der Glycosid-Synthese oftmals eine unerwünschte Nebenreaktion dar. Erst als es Kochetkov et al [25] gelang, durch Verwendung von Lewis-Säuren oder von Pyridiniumperchlorat Orthoester in teilweise guten Ausbeuten in 1,2-trans-Glycoside umzulagern, gewann dieser Verbindungstyp zunehmendes Interesse. Seitdem sind zahlreiche Methoden [1), 46), 51)] entwickelt worden. Sie gehen entweder von 1,2-trans-Halogenosen oder von 1,2-cis,α-Halogenosen aus und wandeln letztere in einem vorgelagerten Reaktionsschritt in eine reaktive Zwischenstufe um, in der die 1,2-trans-Anordnung vorliegt - entsprechend dem Weg 7 → 4_2 → 8 in Schema II. Näher beschrieben werden soll hier der interessante Syntheseweg von Wulff et al [48], die ausgehend von einer 1,2-cis,α-Halogenose in Gegenwart von Silbersalzen von Hydroxycarbonsäuren in Tetrahydrofuran (THF) als Lösungsmittel bei Raumtemperatur auch mit Alkoholkomponenten komplexerer Struktur fast quantitativ zum Orthoester 21 ge-

langten. Dabei greift das Lösungsmittel im gleichen Maße wie die C-Br-Bindung gelockert wird von der Rückseite an das C-1-Atom an und bildet intermediär ein Oxoniumion, das Tetrahydrofuranat 19 [32]. Das THF nimmt dabei



18 19 20



21

Schema IV

bevorzugt die ß-Position ein, eine Folge des "inversen anomeren Effektes"[46), 52)]. Die Acylgruppe in Nachbarstellung am C-2-Atom kann nun wiederum von der Rückseite angreifen und das Tetrahydrofuran verdrängen. 19 und 20 stehen im Gleichgewicht miteinander. Das Acyloxoniumion 20 wird von Alkoholen nun bevorzugt am C-1'-Atom substituiert. Die ß-Position am C-1-Atom des Pyranoseringes wird weiterhin durch das Lösungsmittel THF vor einem Angriff des Alkohols geschützt, da aus den obenerwähnten Gründen eine weitgehende Orientierung des Tetrahydrofurans zur ß-Position am C-1-Atom vorliegt, also eine Art unsymmetrische Solvatation des Ions 20 durch das Lösungsmittel. Die Reaktion führt damit über den

Umweg einer doppelten Inversion am anomeren Kohlenstoffatom wieder zur 1,2-cis-Konfiguration am Pyranosering und lenkt die vorher am C-1-Atom lokalisierte Reaktivität zum C-1'-Atom.

Kochetkov et al [25), 53), 54)] erhielten Orthoester durch Umsetzung von 1,2-cis,α-Halogenosen mit Alkoholen in kochendem Ethylacetat in Gegenwart von $PbCO_3$ und $CaSO_4$ und Drierite. Auch hier soll das Lösungsmittel eine ähnliche Wirkung haben wie das THF in der beschriebenen Methode von Wulff et al. Durch umfangreiche Untersuchungen ermittelten Kochetkov et al zwei Katalysator/Lösungsmittelsysteme, mit deren Hilfe es gelang, in brauchbaren Ausbeuten auch Orthoester mit Alkoholkomponenten komplexer Struktur in die gewünschten 1,2-trans,ß-Glycoside umzulagern: $HgBr_2$ in Nitromethan oder Acetonitril bei Siedetemperatur und Pyridiniumperchlorat in Chlorbenzol oder Dichlorethan ebenfalls in der Siedehitze. Da Orthoester sehr säurelabil sind, können unter diesen Bedingungen leicht Acyloxoniumionen [1)] (4 in Schema I) freigesetzt werden, die durch die großen Gegenanionen $HgBr_3^{(-)}$ und $ClO_4^{(-)}$ stabilisiert werden. Bei ausreichender Katalysatorkonzentration kann dann keine Rekombination zum Orthoester erfolgen, sondern der trans-Angriff des Nukleophils überwiegt und favorisiert die trans-Ringöffnung. Der Temperatureinfluß geht aus dem Diagramm I hervor [55), 56)].

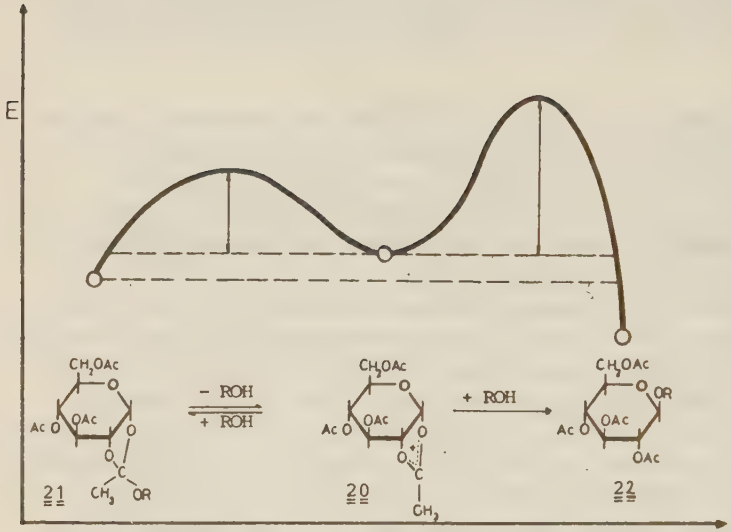
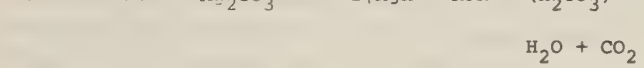


Diagramm I

Niedrige Temperaturen begünstigen die Rekombination zum Orthoester (kinetische Kontrolle), während bei Siedetemperatur irreversibel das thermodynamisch stabile ß-Glycosid gebildet wird. Die Methode kann ebenfalls vielfach variiert werden [57].

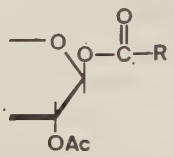
Eine weitere interessante Methode wurde kürzlich von Banoub und Bundle [58] publiziert, die Orthoester mit Trifluormethansulfonsäure und Tetramethylharnstoff als Umlagerungsreagenz in guten Ausbeuten (bis zu 58 %) in die 1,2-trans-Glycoside umlagerten.

Wie diese Beispiele zeigen, sind Orthoester 17 bekannte und hinsichtlich der Glycosidsynthese wichtige Verbindungen. Nun befindet sich aber in einer Lösung einer Koenigs-Knorr-Reaktion nicht nur das Nukleophil Alkohol, das ein Acyloxoniumion 16 angreifen kann, sondern z.B. auch Wasser, das durch Zerfall der aus dem Silbercarbonat entstehenden Kohlensäure resultiert, wie aus Schema V ersichtlich ist. Bei Reaktionen

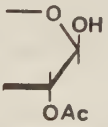


Schema V

mit Carbonsäuresilbersalzen entsteht zwar kein Wasser, jedoch sind die Carbonsäuren ebenfalls nukleophil. Die genannten Nukleophile können ebenso sowohl am C-1-Atom der Pyranose als auch am C-1'-Atom des Dioxolan-Rings des intermediären Acyloxoniumions 16 angreifen. Im ersten Fall würde dies zu den stabilen Produkten 23 und 24, im letzteren Fall zu den

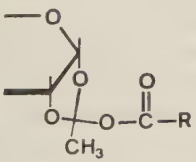


23

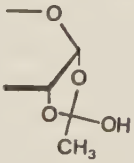


24

in bezug auf das C-1'-Kohlenstoffatom tetrahedralen Produkten 25 und 26 führen. 23 und 24 sind

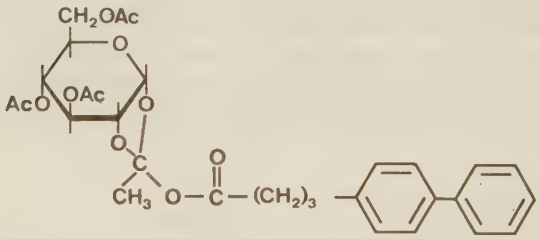


25



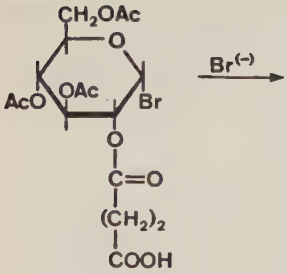
26

bekannte Nebenprodukte von Koenigs-Knorr-Reaktionen, die in mehr oder minder großen Mengen auftreten und die Ausbeute der Hauptreaktion verringern. Die Derivate 25 und 26 dagegen sollten hochreaktive Spezies sein. 25 konnte erst kürzlich isoliert werden. Wulff et al [59], [60] gelang es erstmals, eine solche Zwischenverbindung zu isolieren und in ihrer Struktur eindeutig festzulegen. Es wurde der Reaktionsweg eingeschlagen, der in Schema III bereits beschrieben wurde. Acetobromglucose wurde in THF als Lösungsmittel in Gegenwart von 4-(4-Biphenylyl)buttersäure-Silbersalz aber in Abwesenheit von Alkoholen umgesetzt. Dabei konnte der Acylorthoester 27 (3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-[1-(4-(4-biphenylyl)butyryloxy)-ethyliden]-α-D-glucopyranose) in 64 % Ausbeute als kristalline Verbindung erhalten werden.

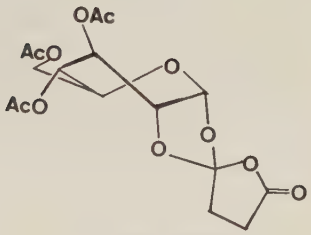


27

Im Anschluß an diese Arbeiten gelang es kürzlich auch Lemieux und Hindsgaul [61] durch intramolekulare Cyclisierung von 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-2-O-(3-carboxy-propanoyl)-α-D-glucopyranosylbromid 28 den Acylorthoester 29 mit einer Spirostruktur zu synthetisieren.



28



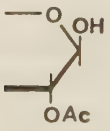
29

29 kommt in einer exo- und einer endo-Form vór. Nähere Untersuchungen des Reaktionsverhaltens von 29 liegen allerdings noch nicht vor.

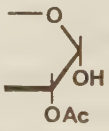
Dagegen zeigten Wulff et al [59), 60)], daß sich 27 durch Erhitzen in wasserfreien Lösungen quantitativ in die 1-ß-Acylverbindung der Struktur 23 umwandelt.
Die C_1,-O-Bindung scheint unter den genannten Bedingungen die am leichtesten spaltbare Bindung des Moleküls 27 zu sein, d.h. aus Verbindungen mit Acylorthoesterstruktur lassen sich unter viel milderen Bedingungen Acyloxoniumionen 16 erzeugen, als aus Orthoestern 8. Sie sollten daher eine ideale Ausgangsverbindung für die 1,2-trans,ß-Glycosidsynthese darstellen. Trotz entsprechender Bemühungen der Autoren gelang es ihnen nicht, durch Zusatz von Alkoholkomponenten und Kochetkov'schen Umlagerungskatalysatoren analog der Orthoesterumlagerung, befriedigende Ausbeuten an 1,2-trans,ß-Glycosiden zu erreichen. Bei Raumtemperatur wurde lediglich die Bildung von Orthoester 21 beobachtet. Bei höheren Temperaturen entstand im ersten Schritt teilweise Orthoester 21, der erst im zweiten Schritt zum ß-Glycosid 22 (Diagramm I) umgelagert wurde. Als Nebenprodukt machte sich dann vor allem die 1-ß-Acylverbindung 23 störend bemerkbar. Die Frage, ob sich die in diesem Falle auftretende thermische Umlagerung von 27 zu 23 direkt in einem Synchronschritt vollzieht, oder ob zunächst die C_1,-O-Bindung gespalten wird und das entstehende Acyloxoniumion 20 durch die zum zugesetzten Alkohol in Konkurrenz stehende

Carbonsäure trans-ringöffnend angegriffen wird, wurde noch nicht geklärt. Die hohe Ausbeute an 23 von teils über 50 % im Vergleich zum ß-Glycosid von maximal 25 % legt einen intramolekularen Mechanismus nahe. Die Beobachtung, daß die C_1,-O-Bindung des Dioxolanringes unter sehr milden Bedingungen spaltbar ist, favorisiert die Annahme einer intermolekularen Umlagerung. Das Problem wird im theoretischen Teil dieser Arbeit ausführlich behandelt.

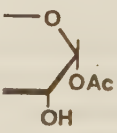
Der Acylorthoester 27 war in Lösung außerordentlich hydrolyseempfindlich. Schon geringste Spuren von Wasser ergaben - z.B. als weitere Nebenprodukte bei den erwähnten Umlagerungsexperimenten - Hydroxyzucker der Art 24, 30 und 31. Solche Nebenprodukte treten ebenfalls sowohl



24



30



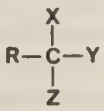
31

bei Koenigs-Knorr Reaktionen als auch bei der Orthoestermethode oftmals in großen Mengen auf [60), 62-64)]. Man erklärte sich dies zunächst damit, daß bei solchen Umsetzungen z.B. mit Ag_2CO_3 auch unter Ausschluß von Feuchtigkeit während der Reaktion Wasser entsteht (Schema V), welches dann als Nukleophil etwa nach einem S_N2-Mechanismus mit der Alkoholkomponente konkurriert [64)]. Es wurden meist nur die Derivate 24 und 30 beobachtet [63), 64)], nur selten wird auch von 31 berichtet [62), 65)]. In der Tat könnten 24 und 30 auf diese Weise entstehen. Aber sowohl wirkungsvolle Trockenmittel als auch Reaktionen, die mit Silbersalzen von Carbonsäuren durchgeführt werden - hierbei kann kein Wasser entstehen - verhindern die Bildung von Hydroxyzuckern als Nebenprodukte nicht. Außerdem ließe sich eine direkte Bildung von 31 so nicht erklären. Der Schluß liegt daher nahe, daß bei Koenigs-Knorr-Reaktionen acylierter Halogenosen das Halogenid zunächst zu einem Zwischenprodukt abreagiert, das erst im zweiten Schritt

Folgeprodukte wie etwa das gewünschte ß-Glycosid ergibt. Während der Reaktion oder erst bei der Aufarbeitung kann eine solche Zwischenstufe dann Anlaß zu den Hydrolyseprodukten 24, 30 und auch 31 geben. Nach Dick [65] ist die cis-Ringöffnung des Dioxolan-Ringes auf der Stufe des Acyloxoniumions 16 dafür verantwortlich, daß 30 und 31 entstehen können. Banoub und Bundle [58] halten dagegen Orthoester (8 in Schema II) für diese Zwischenstufen. Nach den Untersuchungen von Wulff et al [59), 60] können auch Acylorthoester 25 diese Zwischenstufe sein.

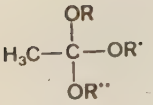
Wie bereits erwähnt, sollte Wasser als Nukleophil auch mit dem C-1'-Atom des Acyloxoniumions 16 reagieren und dabei das Derivat 26 - im folgenden als saurer Orthoester bezeichnet - bilden können. 26 wurde bis jetzt noch nicht nachgewiesen. Seine Existenz zu beweisen und zu untersuchen, ob 26 möglicherweise auch eine Rolle bei der Bildung der Hydroxyzucker 24, 30 und 31 spielt, ist u.a. Ziel der vorliegenden Arbeit.

An dieser Stelle ist es nötig, den Blick von der speziellen Kohlenhydratchemie wegzulenken und einige allgemeine Prinzipien aufzuzeigen. Die Verbindungen 17, 25 und 26 sind bezogen auf das C-1'-Atom tetrahedrale Verbindungen [67-69] der Art 32. Sieht man 17, 25,

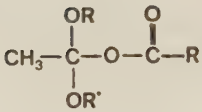


32

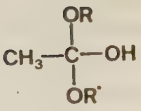
26 und auch 29 unabhängig von ihrer Einbettung in eine bi- bzw. polycyclische Umgebung, so entsprechen sie formal den offenkettigen Derivaten 33, 34 und 35 [70]



33



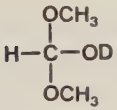
34



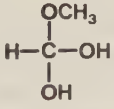
35

Essigsäureorthoester 33 und überraschend auch einige Dialkoxyethylacetate 34 [70] sind bekannte und relativ stabile Verbindungen. Anders jedoch das Hemiorthoessigsäure-Derivat 35 [68]. Es gibt nur indirekte Hinweise auf sein Auftreten bei der Hydrolyse von Orthoestern [75]. Tetraedrale Derivate 32 sind meist höchst reaktive Zwischenstufen, die nur schwer nachweisbar sind [75], [81]. Guthrie [68] berechnete u.a. Geschwindigkeitskonstanten für die Bildung vieler offenkettiger tetrahedraler Zwischenstufen, auch für solche, deren Auftreten bis heute noch unbewiesen ist. Seine Berechnungen basieren auf bekannten Gleichgewichtskonstanten und auf thermochemischen Daten der Hydrolyse von Estern, die über die Stufe tetrahedraler Derivate des Typs 35 ablaufen sollen. Berechnungen der Bindungsenergien für die saure und basische Hydrolyse von Estern hinsichtlich der Rückreaktion eines möglichen Intermediats zu Ester und Wasser liegen in der Größenordnung von 9-12 kcal/mol, was Geschwindigkeitskonstanten von 10^6-10^4 sec^{-1} entspricht. Aus diesen Daten zog Guthrie den Schluß, daß die Lebensdauer solcher Zwischenstufen äußerst gering sein muß, und sie sich so einem Nachweis weitgehend entziehen. In der Tat sind Hinweise auf solche Zwischenstufen - wie schon erwähnt - meist nur indirekt zu bekommen, etwa durch Messungen des pH-Profils pH-abhängiger Reaktionen, wenn dabei ein Wechsel im geschwindigkeitsbestimmenden Schritt auftritt [71], oder aus UV-spektroskopischen Untersuchungen [81]. Man kann so auf Zwischenstufen schließen, in deren Struktur aber auf diese Weise keine Einblicke zu erhalten sind.

In gewissem Widerspruch zu den Aussagen von Guthrie stehen die Untersuchungen von Capon und Grieve [75], die bis auf wenige Ausnahmen [81] UV-spektroskopische Arbeiten auf diesem Gebiet anzweifeln. Die Autoren gingen bei ihren Experimenten von dem isolierbaren Dimethoxymethylacetat - einer Verbindung des Typs 34 - als reaktiver Vorstufe aus und erhielten überraschend ^{1}H- und ^{13}C-NMR-spektroskopische Hinweise auf die Zwischenstufen Dimethylhemiorthoformiat 36 und Methyldihemiorthoformiat 37, sowie ausgehend von z.B. 2-Acetoxy-1,3-dioxolan 38 das 2-Hemi-1,3-dioxolan 39. Die Darstellung von Dimethoxymethylacetat

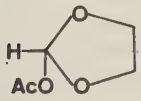


36

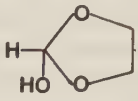


37

und von 38 gelang ihnen nach der Methode von



38

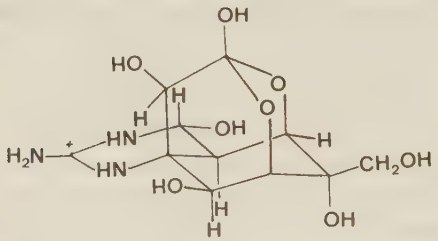


39

Scheeren et al [70], auf die im theoretischen Teil dieser Arbeit noch näher eingegangen werden soll. Die Verbindungen 36 bis 39 müssen u.U., um NMR-spektroskopisch erfaßbar zu sein, doch eine wesentlich größere Lebensdauer haben, als von Guthrie [68] vorausgesagt.

In einigen Fällen, in denen entweder besonders stark elektronenanziehende Gruppen vorhanden sind [72-74] (z.B. $-CF_3$), oder wenn bi- bzw. polycyclische Strukturen die Bildung tetrahedraler Zwischenstufen entropisch begünstigen [76-80], lassen sich solche Intermediate jedoch nachweisen oder liegen

sogar als relativ stabile Produkte vor [siehe vor allem Literaturhinweise in 68) und 75)]. Ein besonders interessantes Beispiel ist das Tetrodotoxin 40 [80], eins der stärksten bekannten Gifte, das in den Ovarien und der Leber des in Japan sehr beliebten Speisefisches "fugu" (Spheroides rubripes, S. vermicularis, ltc.) vorkommt. In dieser Verbindung ist die Struktur eines sauren Orthoesters realisiert. Selbstverständlich



40

können die Sauerstoffe solcher tetrahedraler Intermediate auch durch Stickstoffatome [76] oder Schwefelatome [78] ersetzt werden. Auch solche Derivate sind meist äußerst labil.

Ein besonders wichtiger Aspekt muß noch erwähnt werden. Tetrahedrale Zwischenstufen von Säuren spielen nämlich eine bedeutende Rolle bei vielen durch Enzyme katalysierten Reaktionen [67), 69)]. Struktur und Wirkungsweise von Enzymen werden immer noch nicht in allen Einzelheiten verstanden. Die sehr spezifische Wirksamkeit der Enzyme [82] ist auf ihren hochmolekularen Bau zurückzuführen. Sie enthalten funktionelle Gruppierungen, die sie durch ihre Tertiärstruktur in ganz bestimmte Positionen und Nachbarschaftsbeziehungen zueinander bringen. Faktoren wie das Verhältnis Enzym/Substrat, Temperatur, pH-Wert usw. sind dabei von Bedeutung für die spezifische Wirksamkeit. Ein Substrat wird nun z.B. in spezielle durch Faltungen des Makromoleküls entstandene Hohlräume gebunden, und zwar nur immer solche Substrate, die genau in die Hohlräume passen. Dadurch werden

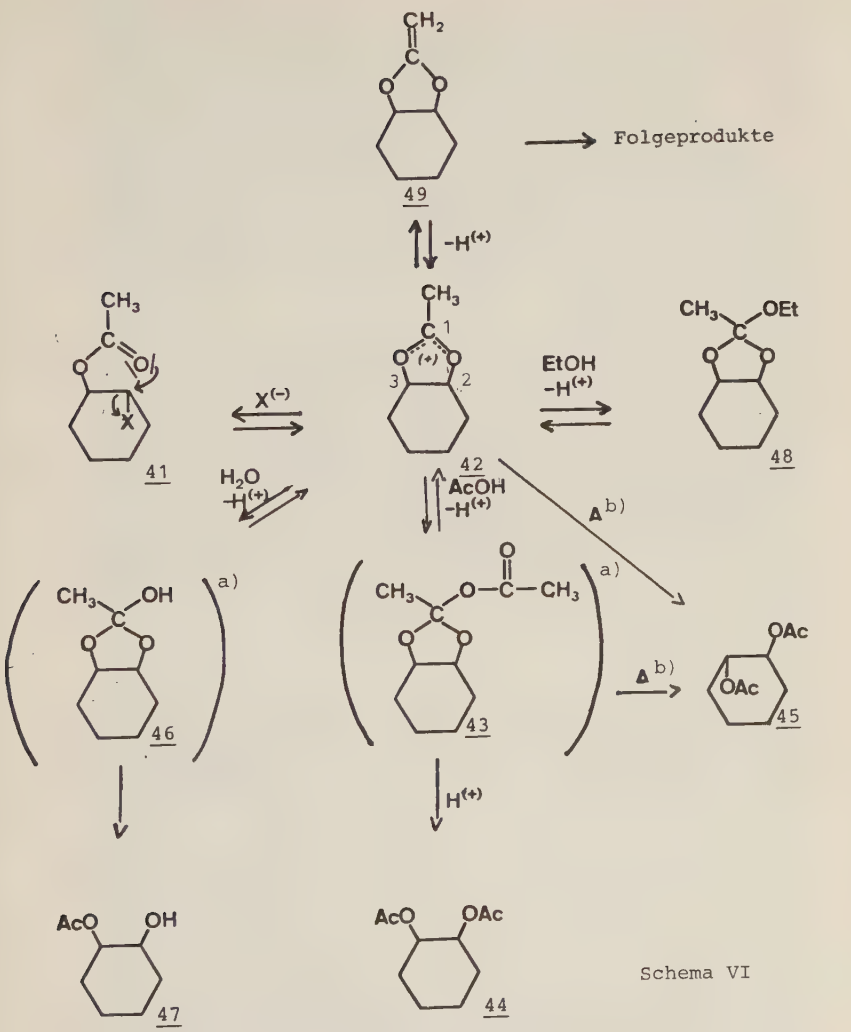
Zwischenprodukte, die sonst sehr instabil sind oder bei nicht enzymatischer Katalyse erst gar nicht auftreten, stabilisiert. Bei der großen Gruppe der Enzyme, die hydrolytische Spaltungen bewirken, wobei die für die Spaltung notwendige nukleophile Gruppe am Enzym fixiert ist, den Hydrolasen (z.B. Esterasen und Carbohydrasen) sind die Zwischenstufen tetrahedrale Verbindungen [67]. Untersuchungen der Reaktionsweise tetrahedraler Derivate können deshalb auch von prinzipieller Bedeutung sein für das Verständnis enzymatisch katalysierter Reaktionen der genannten Art.

Bei tetrahedralen Derivaten des Typs 17, 25 und 26 kommen nun noch einige besondere Eigenschaften hinzu. Sie sind in einem bicyclischen System eingebaut, und von daher sollte ihre Lebensdauer im Falle ihrer intermediären Bildung größer sein als von Guthrie [68] beschrieben. Außerdem entstehen sie durch Beteiligung einer dem Reaktionszentrum benachbarten Atomgruppierung, die vor der Reaktivierung des Zentrums keine direkte Wechselwirkung ausübt (ausgenommen mögliche induktive Effekte). Nachbargruppeneffekte können unterschiedliche Wirkungen haben. Sie können z.B. die Reaktionsgeschwindigkeit erhöhen. Diesen Beschleunigungseffekt, der auch eine an sich kaum ablaufende Reaktion sozusagen als treibende Kraft ermöglichen kann, nennt man nach Winstein [83] "anchimeric acceleration" oder "anchimeric assistance". Andererseits können natürlich solche Effekte auch eine Reaktion verhindern oder verlangsamen, andere Reaktionen dagegen favorisieren. Winstein et al [83-86] haben Nachbargruppeneffekte vor allem an Verbindungen wie threo- bzw. erythro- 3-Acetoxy-2-brombutan und, was im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit von besonderer Bedeutung ist, an trans-2-Acetoxy-cyclohexylbromid bzw.-chlorid studiert. So fanden sie, daß cis-2-Acetoxy-cyclohexylchlorid mit Silberacetat in Eisessig oder Acetanhydrid keine Reaktion eingeht, dagegen die trans-Verbindung hauptsächlich unter Retention zum trans-Diacetat abreagiert. Hieraus wird die Bedeutung der Nachbargruppenunterstützung sichtbar, weil

offensichtlich nur bei der trans-Verbindung die Ablösung des Halogens durch die benachbarte Acetylgruppe beschleunigt werden kann. Ablösung des Halogens und Bildung des Acyloxoniumions 42 gehen also synchron und machen die Reaktion unter den von Winstein gewählten Bedingungen erst möglich.

Wichtiger als die genannte Beschleunigung ist gerade im Zusammenhang mit der vorliegenden Arbeit die sterische Lenkung, die durch eine Nachbargruppenbeteiligung hervorgerufen wird und die vorher im Kohlenhydratbereich ausführlich diskutiert wurde. Winstein [84] fand jedoch im beschriebenen Beispiel der Umsetzung des trans-2-Acetoxy-cyclohexylhalogenids 41 nicht immer vollständige Retention, sondern eine Produktverteilung wie sie aus Schema VI [85], [87] hervorgeht. Das Acyloxoniumion 42, das nach der Ablösung des Halogens zunächst entsteht, kann mit den Acetat-Ionen der Lösung sowohl am C_1 als auch am C_2 und C_3 reagieren. Im ersteren Fall kommt man dabei zum Acylorthoester 43, der in Gegenwart von Säure zum cis-Diacetat 44 abreagiert, beim Erhitzen in Abwesenheit von Säure möglicherweise zum trans-Diacetat 45 öffnet. 45 kann auch von der Stufe des Acyloxoniumions 42 aus durch Angriff des Nukleophils an die Atome C_2 oder C_3 entstehen. In Gegenwart von Wasser ließ sich auch das cis-Monoacetat 47 nachweisen, welches über den sauren Orthoester 46 entstanden sein könnte. Mit Alkoholen reagiert 42 zum Orthoester 48. 42 und 43 stehen im Gleichgewicht miteinander. In Gegenwart einer Base kann 42 zum Ketenacetal 49 werden, das Anlaß zu weiteren Folgeprodukten gibt, auf die später erst näher eingegangen werden soll. Die Versuche von Winstein et al [87], Zwischenstufen des Typs 43 und 46 nachzuweisen, brachten keine eindeutigen Strukturbeweise.

Cyclohexanringe sind oftmals als Modelle für die konstitutionell und konformativ sehr ähnlichen Pyranoseringe herangezogen worden [35]. Dies macht die Bedeutung der Winstein'schen Untersuchungen auch für die bei der Koenigs-Knorr-Reaktion bzw. bei der Orthoestermethode gemachten Beobachtungen ersichtlich. Hier liegt ein Beispiel vor, wie sich Kohlenhydrat-



Schema VI

a) hypothetische Zwischenstufen
b) ungeklärt, ob aus 42 oder 43 entstanden, oder aus beiden Zwischenstufen

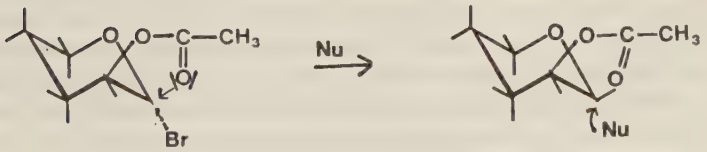
chemie und allgemeine organisch-chemische Untersuchungen gegenseitig durchdringen können und Ergebnisse des einen Bereiches dem anderen Bereich Impulse geben können. Kohlenhydratchemie zu betreiben, völlig losgelöst von den biochemischen Aspekten, sollte sicher nicht Selbstzweck sein. Andererseits scheint es gerade erforderlich zu sein, unkonventionelle Methoden zu finden, um endlich zu befriedigenden Lösungen etwa bei der Glycosidsynthese oder gar beim Verständnis von Reaktionen zu kommen, die für den Aufbau von stereochemisch einheitlichen Glycosiden und Zuckersequenzen von Bedeutung sind.

In der vorliegenden Arbeit soll auf der Grundlage der oben beschriebenen Zusammenhänge zunächst eine neue 1,2-cis, ß-Glycosidsynthese entwickelt werden. Sodann soll die Reaktionsweise des neuen Verbindungstyps Acylorthoester 25 untersucht werden. Dabei soll gezeigt werden, daß solche Verbindungen auch in Koenigs-Knorr-Reaktionen eine Rolle spielen und ihr intermediäres Auftreten für zahlreiche Nebenprodukte verantwortlich ist. Die Existenz des sauren Orthoesters 26 soll nachgewiesen und seine Reaktionsweise studiert werden. Dabei erhoffen wir uns, insbesondere für das Auftreten der Hydroxyzucker z.B. 24, 30 und 31, eine Erklärung zu finden und gleichzeitig einen tieferen Einblick in den Mechanismus von Koenigs-Knorr-Reaktionen und in die Verhaltensweise tetrahedraler Zwischenstufen zu bekommen. Durch Kreuzungsexperimente soll geklärt werden, wie es zu den 1-ß-Acylverbindungen 23 kommt, die die Nutzung des Acylorthoesters als neue reaktive Ausgangsverbindung für die 1,2-trans,ß-Glycosidsynthese einschränkt. Letzlich sollen schlüssige Beweise für das Auftreten der Acylorthoester 43 auch am Cyclohexansystem gewonnen werden, um den von Winstein postulierten so bedeutungsvollen Mechanismus der Substitutionsreaktionen unter Nachbargruppenbeteiligung hinsichtlich des Auftretens tetrahedraler Zwischenstufen auf eine weniger hypothetische Grundlage zu stellen.

II. THEORETISCHER TEIL

1. Untersuchungen zur 1,2-cis,ß-Glycosidsynthese

Der stereochemische Verlauf einer Glycosylierungsreaktion hängt in vielen Fällen im wesentlichen vom Einfluß des Substituenten am C-2-Atom der am C-1-Atom durch eine gute Abgangsgruppe aktivierten Zuckerringe ab. Dies wurde bereits ausführlich erörtert (Schema I und II). Die Pyranosylhalogenide mit 1,2-Manno-Konfiguration liegen ausschließlich als α-Halogenide vor, und zwar noch bevorzugter als die Pyranosylhalogenide mit 1,2-Glucokonfiguration [35]. Dies ist eine Folge des anomeren Effektes [10), 16), 88-89)], der durch axiale Substituenten am C-2-Atom verstärkt wird. Das Ergebnis einer Koenigs-Knorr-Reaktion, ausgehend von acetylierten Manno-Pyranosylhalogeniden, ist deshalb stets ein α-Mannosid. Die Retention am anomeren Kohlenstoffatom entsteht in diesem Fall durch zwei inverse Substitutionsschritte, entsprechend Schema VII.



Schema VII

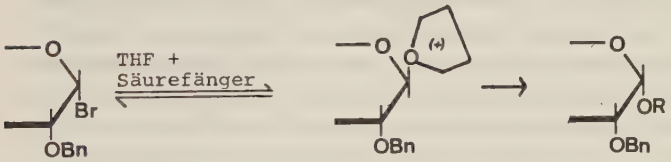
Der Einfluß der Acylschutzgruppen muß je nach den gewählten Bedingungen, hinsichtlich Lösungsmittel, Säurefänger usw., nicht immer zur vollständigen Ausbildung eines Dioxolanringes führen [1), 16)] - wie Schema I zeigt - jedoch übt das Vorhandensein einer Acylgruppe in Nachbarschaft zum anomeren C-Atom immer einen dominierenden Einfluß auf den stereochemischen Verlauf einer Glycosylierung aus [1)].

Darüberhinaus haben Acylschutzgruppen den Nachteil, das positivierte Reaktionszentrum durch den sich ausbildenden Dioxolanring mesomer zu stabilisieren und damit dessen Reaktivität zu verringern. Im Fall der 1,2-Mannokonfiguration sollte zwar die Ablösung des Halogenids unterstützt werden, die nachfolgende Substitutionsreaktion durch in der Lösung befindliche Nukleophile jedoch - infolge der relativen Stabilität des positivierten Zentrums - verlangsamt sein.

Daraus wird klar, daß es erforderlich ist, andere Schutzgruppen zu wählen, wenn man die "entgegengesetzte" Konfiguration erreichen will. Es empfehlen sich z.B. Etherschutzgruppen [90]. Benzylether erfüllen die geforderten Voraussetzungen, die an die gesuchte Schutzgruppe zu stellen sind. Sie lassen sich mit guten Ausbeuten einführen, beeinflussen das Reaktionszentrum nicht durch direkte Substitution - die Ausbildung von Dreiringen sollte thermodynamisch weniger begünstigt sein als die Ausbildung von Fünfringen -, stabilisieren das positivierte Zentrum somit nicht durch Mesomerie und lassen sich zudem leicht hydrogenolytisch als Toluol abspalten, ohne daß die geknüpfte Glycosidbindung angegriffen wird. Benzylierte 1-Brom-Pyranosen sind allerdings außerordentlich hydrolyseempfindlich [91]. Sie lassen sich nur unter Inertbedingungen handhaben, und zu ihrer Darstellung mit Bromwasserstoff-Gas in Dichlormethan sind exakte Reaktionsbedingungen unablässige Voraussetzung, da andernfalls leicht Benzylbromid abgespalten wird [32].

Die Ausschaltung des Nachbargruppeneffektes ist also die erste Voraussetzung, um die gewünschte Konfiguration am glycosidischen Kohlenstoffatom "einstellen" zu können. Die nächste Aufgabe besteht darin, geeignete Bedingungen zu finden, die es erlauben, die jeweils gewünschte Konfiguration selektiv zu erhalten. Einige wichtige Methoden, ausgehend von 1,2-cis-Pyranosylhalogeniden 1,2-cis-α-Glycoside darzustellen [1), 16), 28-32), 36)], wurden bereits im vorigen Kapitel aufgeführt. Sie verwenden meist benzylierte Halogenosen als Ausgangsverbindung. Erwähnt werden soll hier

das schon bei der Darstellung von Orthoestern bewährte Konzept von Wulff et al [32], bei denen die stereochemische Lenkung der Glycosylierung auf einfache Weise mit Hilfe des Lösungsmittels Tetrahydrofuran bewirkt wird. Auch hier wird die Benzylethergruppe verwendet. Das aus der Halogenose reversibel gebildete intermediäre Tetrahydrofuranat (19a in Schema VIII) schützt die ß-Position des C-1-Atoms der Pyranose vor dem Angriff des Nukleophils und läßt nur die Möglichkeit einer Substitution von der "Rückseite" zu, was zum 1,2-cis, α-Glycosid führt. Die beobachtete Retention ist die Folge einer doppelten Inversion am anomeren Kohlenstoffatom der Pyranose.



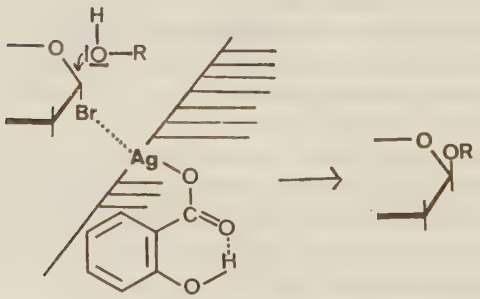
19a

Schema VIII

Das Tetrahydrofuran ersetzt zunächst die Abgangsgruppe Bromid und kann infolge des inversen anomeren Effekts [46), 52)] nur die trans, ß-Position einnehmen. Als Säurefänger kommen sterisch gehinderte Basen wie 2,6-Lutidin oder 1,8-Bis-(dimethylamino)-naphthalin (Proton Sponge) in Frage. Sie garantieren einen S_N1-artigen Verlauf der Reaktion [16)], also Bedingungen, die für das Auftreten ionogener Intermediate wie 19a Voraussetzung sind. Im Fall von Acylschutzgruppen führt dieses Konzept also vornehmlich zu Orthoestern, bei Benzylschutzgruppen zu den 1,2-cis,α-Glycosiden. Um nun Glycoside mit 1,2-cis,ß-Konfiguration gemäß Schema IX darzustellen, wäre es erforderlich,

Schema IX

Bedingungen zu finden, die eine vollständige Inversion am C-1-Atom herbeiführen können. Geeignete Reagenzien, die einen solchen Verlauf bewirken können, sind z.B. Silbersalze von 4-, 3- und 2-Hydroxycarbonsäuren. Wulff et al [41] hatten gefunden, daß diese Silbersalze in vielen Fällen bei der Glycosylierung mit Zuckerhalogeniden Vorteile gegenüber den üblichen bei der Koenigs-Knorr-Reaktion verwendeten Silbersalzen aufwiesen. Insbesondere das Silbersalicylat und das Silberhydroxyvalerat ergaben bei der Glycosylierung von Alkoholen mit geringer Nukleophilie mit peracetylierten α-D-Glucopyranosylhalogeniden in Ether gute Ausbeuten an ß-Glucosiden. Aus diesen Ergebnissen und aus kinetischen Untersuchungen kann auf einen speziellen "push-pull"-Mechanismus [92] geschlossen werden. Die Reaktion findet dabei auf dem in Ether so gut wie unlöslichen Silbersalz, also unter heterogenen Bedingungen, statt. Der elektrophile Zug (pull) des Silbersalzes auf das Bromid wird unterstützt durch den nukleophilen Druck (push) des Alkohols. Die genannten Silbersalze, die - wie im Fall des Silbersalicylats - intramolekulare Wasserstoffbrücken oder analoge Beziehungen (Schema X) bilden können, liefern



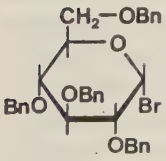
Schema X

dabei weitaus bessere Ergebnisse, sowohl hinsichtlich der Stereoselektivität als auch der Ausbeute, als Silbercarbonat oder Silberoxid. Die kinetischen Untersuchungen ergaben weiter, daß der Alkohol am geschwindigkeits- und am produktbestimmenden Schritt der Reaktion beteiligt ist [92]. Es handelt sich jedoch nicht um einen reinen S_N2-Mechanismus - vielmehr kann die Reaktion zwischen den Grenzen einer S_N1 und einer S_N2-Reaktion ablaufen. Bei schwacher Nukleophilie des Alkohols wird der Pull des Silbersalzes dominieren, bei starker Nukleophilie und geringen sterischen Anforderungen des Alkohols dessen Push. Im ersten Fall weicht die Reaktion den hohen sterischen Anforderungen eines Synchronschrittes [93], gesteuert durch die Art der Alkoholkomponente - voluminöse Alkohole haben meist auch eine nur geringe Nukleophilie ¬ aus und nähert sich einem S_N1-artigen Verlauf. Die Orientierung der Halogenose mit der "Halogenid-Seite" zur Oberfläche des Silbersalzes sollte jedoch in beiden Fällen einen Angriff des Alkohols an der zur Oberfläche des Silbersalzes abgekehrten Position bevorzugen. Ganz allgemein wurde bei Glycosylierungsreaktionen mit unlöslichen Silbersalzen ein starker Einfluß des Lösungsmittels gefunden [92]. Dies wird verständlich, wenn man bedenkt, daß es sich um Reaktionen an der Oberfläche eines Festkörpers handelt, der sich zudem ständig verändert (Umwandlung in Silberhalogenid), so daß wichtige Adsorptions- und Katalysatoreffekte der Silbersalz-Oberfläche durch Lösungsmitteleinflüsse verändert werden können. Außerdem wurde in stark polaren Lösungsmitteln wie etwa in Tetrahydrofuran eine teilweise Löslichkeit des Silbersalzes gefunden, so daß zusätzlich homogene Reaktionen auftreten können, die z.B. zur Zersetzung benzylierter Halogenosen beitragen können [32]. Damit wird klar, daß Silbersalze bei der obengenannten Methode der Lenkung der Glycosylierung mit Tetrahydrofuran als Aktivatoren nicht geeignet sind. Ether dagegen besitzt eine ausreichende Koordinationskraft, Übergangszustände hoher Ordnung zu stabilisieren, ohne daß er ähnlich wie die kompakten Tetrahydrofuran-Moleküle direkt am Reaktionszentrum angreift [32), 92].

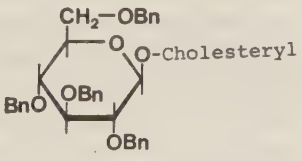
Eine besonders hohe Inversionskraft zeigte das in Ether so gut wie unlösliche Silbersalicylat, so daß hier mit streng heterogenen Reaktionsverhältnissen gerechnet werden kann. Aber auch die üblichen in der Koenigs-Knorr-Reaktion verwendeten Salze, Silbercarbonat und Silberoxid, weisen ähnlich positive Eigenschaften [92] auf. Sie wurden im Einzelfall zur Synthese speziell benötigter ß-D-Mannoside eingesetzt, wie nach Abschluß der vorliegenden Untersuchung bekannt wurde. Garegg et al [94] gingen von mit Cyclohexylidenschutzgruppen versehenem α-D-Mannopyranosylchlorid aus und erhielten mit Silberoxid/Drierite in Dichlormethan ein ß-D-1→6 verknüpftes Disaccharid. In die Reihe der ß-D-Arylmannoside kamen die gleichen Autoren mit dem System 2,3-4,6-Di-O-cyclohexyliden-α-D-mannopyranose/Diethylazodicarboxylat/Triphenylphosphin und Phenol in Toluol. Paulsen et al [95] synthetisierten ausgehend von am C-6-Atom acetylierter, tribenzylierter α-D-Mannopyranosylhalogenose mit Hilfe von Silbercarbonat ein ß-D-mannosidisch 1⟶2 verknüpftes Disaccharid als Baustein für eine spezielle Blutgruppensubstanz. Denn Strukturen, in denen ß-D-mannosidische Verknüpfungselemente vorkommen, treten in zahlreichen biologischen Systemen auf. Ziel der vorliegenden Untersuchung ist es allerdings nicht, spezielle Biomoleküle mit Aglykonen einer bestimmten Substanzklasse zu synthetisieren. Es wird vielmehr grundsätzlich, ausgehend von perbenzylierten Halogenosen, die Wirkung des Systems Silbersalicylat/Ether als Invertierungsreagenz untersucht, um in die Reihe der Glycoside mit 1,2-cis,ß-Konfiguration zu kommen. Die Alkohole wurden dementsprechend nach der Reaktivität der Hydroxylgruppen ausgesucht und geben Beispiele für besonders häufig auftretende glycosidische Verknüpfungseinheiten. Solche Einheiten sind z.B. die Methylglycoside, die besonders schwer darstellbaren Steroidglycoside und Disaccharide, in denen die glycosidische Bindung zu primären oder sekundären Zucherhydroxylen erfolgt.

Der nach Methoden für die verschiedenen Syntheseschritte beim Aufbau von Biomolekülen suchende Synthetiker ist auf ein möglichst breites Instrumentarium zur Lösung der sich stellenden, speziellen Probleme angewiesen. Zur Darstellung von Oligo- oder Polysacchariden etwa oder bei der Verknüpfung von wertvollen Biomolekülen mit Kohlenhydraten sind Methoden, die dies mit guten Ausbeuten und vor allem hoher Stereoselektivität bewirken können, von großer Bedeutung. Die in diesem Kapitel beschriebene Arbeit soll das Instrumentarium vor allem hinsichtlich des Aufbaus 1,2-cis, ß-konfigurierter glycosidischer Einheiten erweitern.

Zunächst wurde der Reaktionstyp an dem gut zugänglichen 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α -D-glucopyranosylbromid 50 [91] studiert. Bei der Umsetzung von 50 mit Cholesterin in Gegenwart von Silbersalicylat [41] in Diethylether wurden 72,4 % des 1,2-trans,-ß-Glucosids 51, neben 6,7 % des entsprechenden α-Anomeren erhalten. Diese Ausbeute war erheblich besser als bei der Verwendung von acylierten Halogenosen [41]. Die Verwendung von Silbersalzen von Hydroxycarbonsäuren zeigte sich, wie schon bei früheren Gelegenheiten auch [41], der Verwendung von Ag_2O als deutlich überlegen. Silbersalicylat bot sich in diesen Fällen besonders an, da die bei Verwendung acylierter Halogenosen beobachtete Orthoesterbildung als Nebenreaktion der ß-Glycosidsynthese im Falle von 50 nicht mehr möglich war.



50



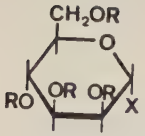
51

Nach diesen Voruntersuchungen wurde das bislang unbekannte 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosylbromid 52b

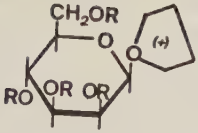
synthetisiert. Als Ausgangsprodukt diente die 1-p-Nitrobenzoyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α-D-mannopyranose 52a [96]. Behandlung von 52a mit HBr in CH_2Cl_2 entsprechend der Methode von Fletcher et al [91] ergab in fast quantitativer Ausbeute das Halogenid 52b als Sirup. Ähnlich wie andere Bromide perbenzylierter Zucker ist auch 52b sehr reaktiv und schwierig vollständig rein zu erhalten. ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchungen zeigten eine mind. 95 %ige Reinheit an, insbesondere konnte kein ß-Bromid nachgewiesen werden.

Die so erhaltene Halogenose 52b wurde direkt zur Glycosidsynthese benutzt. Bei der Umsetzung mit Cholesterin in Diethylether in Gegenwart von Silbersalicylat erhielt man nach chromatographischer Auftrennung eine Ausbeute von 54 % des entsprechenden Cholesteryl-ß-D-mannosids 56a. Das zugehörige α-D-Mannosid 57a konnte im Reaktionsansatz weder durch ^{13}C-NMR-Spektroskopie noch durch Dünnschichtchromatographie nachgewiesen werden. Im Gegensatz zu Umsetzungen mit acylierten Halogenosen [41] traten auch keine nennenswerten Mengen an Salicylsäurederivaten auf, die durch Reaktion der Halogenose mit dem Carbonsäurerest entstehen können und die bei der Umsetzung von acylierten Halogenosen eine erhebliche Ausbeuteverminderung darstellen. Als Beispiele seien hier die Derivate 22b und 23a (S. 43) genannt. Näheres hierzu ist u.a. Inhalt der weiteren Untersuchungen und wird erst dort ausführlich diskutiert.

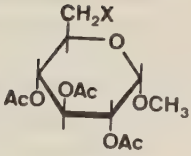
Die Konfiguration der dargestellten Glycoside ließ sich nicht durch ^{1}H-NMR-Spektroskopie bestimmen, da das Signal des anomeren Protons bei benzylierten Derivaten und vor allem in den komplizierten Spektren der Steroidglycoside unter Multipletts anderer Protonen verdeckt liegt. Hier erwies sich die ^{13}C-NMR-Spektroskopie als äußerst wertvoll. Einige wichtige Daten sind in Tabelle I zusammengestellt und sollen an anderer Stelle diskutiert werden. Da bisher kaum Konfigurationsbestimmungen benzy-



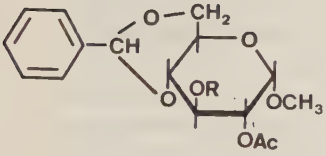
	R	x
52a	Bn	p-Nitrobenzoyl
52b	Bn	Br



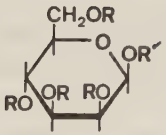
53
R=Bn



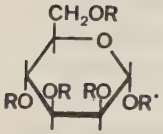
	x
54a	OH
54b	O



	R
55a	H
55b	Bn



	R	R'
56a	Bn	Cholesteryl
56b	Bn	CH_3
56c	Bn	54b
56d	H	Cholestan-3ß-yl
56e	H	54b
56f	Ac	54b



	R	R'
57a	Bn	Cholesteryl
57b	Bn	CH_3
57c	Bn	54b

lierter Derivate mit Hilfe der ^{13}C-NMR-Spektroskopie in der Literatur beschrieben worden sind, war es notwendig, Vergleichssubstanzen mit α-D-mannosidischer Konfiguration darzustellen.

Zum Strukturbeweis wurde deshalb 56a durch katalytische Hydrierung (Palladium-Tierkohle) in hoher Ausbeute in das Cholestan-3ß-yl-ß-D-mannopyranosylbromid 56d überführt, von dem ^{13}C-Daten in der Literatur zu finden sind [97]. Außerdem wurde das perbenzylierte Cholesteryl-α-D-mannopyranosid 57a dargestellt. Es wurde mit Hilfe der erwähnten stereochemischen Lenkung in Tetrahydrofuran erhalten. So konnte bereits früher aus 50 und Cholesterin in Tetrahydrofuran Cholesteryl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-glucopyranosid in guter Ausbeute hergestellt werden [32]. Im Falle der Glycosylierung mit 52b in Tetrahydrofuran bildete sich über das Oxoniumsalz 53 mit Cholesterin ganz überwiegend das α-D-Mannosid 57a (α:ß wie 92:8). 57a konnte aus der Mischung leicht durch Kristallisation rein erhalten werden.

Das Methyl-ß-D-mannosid 56b war auf die gleiche Weise zugänglich. Dabei wurde ein größerer Überschuß an Methanol verwendet. Laut Dünnschichtchromatographie entstand ausschließlich das ß-Derivat. Das entsprechende α-Methylderivat 57b [96] trat in diesem Fall nicht auf. Es war Zwischenprodukt der Synthese von 52.

Um die Methode für die Synthese von biologisch wichtigen Oligosacchariden mit ß-D-Mannosideinheiten [39] zu prüfen, wurde 52b mit dem Zuckerderivat 54a mit freier 6-OH-Gruppe in Diethylether in Gegenwart von Silbersalicylat umgesetzt. Nach chromatographischer Aufarbeitung erhielt man 48,3 % an reinem ß-verknüpften Disaccharidderivat 56c. Daneben entstanden in diesem Fall 3,7 % des entsprechenden α-verknüpften Disaccharidderivats 57c. Die Konfiguration beider Disaccharide konnte wiederum durch ^{13}C-NMR-Spektroskopie gesichert werden.

An dieser Stelle ist es notwendig, die Daten der Tabelle I zu diskutieren. Deutlich ist zu erkennen, daß das Signal

Verbindung	δC_1 (ppm)	J_{C_1-H} (Hz)	δC_6 (ppm) von 54b	δC_6 (ppm) von 54a
56a	99,80	153,80		
57a [98]	95,90	167,70		
56c	102,15	153,90	68,20	61,08
57c	98,30	-	65,22	61,08

Tabelle I

des C-1-Atoms der ß-konfigurierten Mannoside um ca. 3,85-3,9 ppm zu tieferem Feld verschoben ist, als im Fall der α-Konfiguration. Die Kopplungskonstante der α-konfigurierten Verbindung 57a ist jedoch um 13,90 Hz größer als die des ß-Mannosids 56a. Das Signal des C-Atoms 6 der Zuckerhydroxylkomponente 54b ist in der ß-mannosidischen 1→6-Verknüpfung gegenüber der Ausgangsverbindung 54a um 7,12 ppm und gegenüber der α-konfigurierten 1→6-Verknüpfung um 2,98 ppm zu tieferem Feld verschoben. Der Gang der Verschiebung entspricht also dem, der auch am glycosidischen Kohlenstoff des Mannoseteils zu beobachten ist.

Zum zusätzlichen Beweis der ß-mannosidischen Konfiguration und da 56c nur als Sirup anfiel, wurden die Benzylgruppen durch katalytische Hydrierung entfernt, wobei das ebenfalls sirupartige Disaccharidderivat 56e entstand, dessen Acetylierung das schön kristalline Heptaacetat 56f ergab. Die 6-O-ß-D-Mannopyranosyl-D-Glucopyranose wurde bereits von Gorin und Perlin [34] durch Kondensation des sehr aufwendig herstellbaren 4,6-Di-O-acetyl-2,3-O-carbonyl-α-D-mannopyranosylbromids 10 mit 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose erhalten, wobei auch bei diesen Synthese geringe Mengen des α-Anomeren entstanden. Die gleichen Autoren stellten das α-Anomere durch Kondensation mit

2,3,4,6-Tetra-O-acetyl- α -D-mannopyranosylbromid [34] her.

Verwendete man als alkoholische Komponente ein Zuckerderivat mit einer sterisch gehinderten Hydroxylgruppe, wie im Methyl-2-O-acetyl-4,6-O-benzyliden- α -D-glucopyranosid 55a, trat bei der Kondensation mit 52b in Gegenwart von Silbersalicylat anstelle einer Glycosylierung zu über 80 % eine Benzylierung der Hydroxylgruppe in 3-Position des Zuckers zum Derivat 55b ein. Es muß zunächst offen bleiben, ob diese Benzylierung aus der Bildung von Benzylbromid, das bei der langen Reaktionsdauer durch Zersetzung der Halogenose 52b entstanden sein kann, resultiert, oder ob eine direkte Übertragung von Benzylgruppen aus 52b (z.B. vom C-2-Atom) auf den Alkohol möglich ist. Weitere Untersuchungen zu dieser Reaktion wurden nicht vorgenommen.

Zusammenfassend kann festgestellt werden, daß ß-D-Mannoside und wahrscheinlich auch andere schwierig darstellbare 1,2-cis-ß-Glycoside, wie z.B. ß-L-Rhamnoside nach der beschriebenen Reaktion gut synthetisiert werden können. Die Konfiguration des Glycosids hängt dabei von der Konfiguration des Ausgangshalogenids ab. Da das Halogen in den Halogenosen wegen des anomeren Effekts in der axialen Stellung thermodynamisch stabiler ist und die D-Zucker vornehmlich in der $^4C_1$- und die L-Zucker in der $^1C_4$-Konfiguration vorliegen, befindet sich das Halogen in der stabilen Form der Halogenosen meist in der α-Position. Die α -Halogenide werden mit dem System Silbersalicylat/Ether unter Walden-Umkehr in die ß-Glycoside überführt. Es liegt hier also eine generelle Synthese für ß-Glycoside vor, wie auch das Beispiel der Synthese des ß-Glucosids 51 zeigt. Insbesondere eignet sich Silbersalicylat - wie schon bei früherer Gelegenheit [41] - zur Synthese schwer darstellbarer Steroidglycoside. Wulff et al [41] hatten die früheren Untersuchungen an acetylierten Halogenosen durchgeführt. Dabei wurde die durch das System Silbersalicylat/Ether bewirkte Inversion am C-1-Atom natürlich

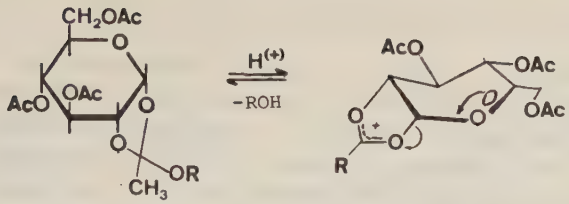
stark durch die Nachbargruppe am C-2-Atom unterstützt, was auch durch das Auftreten von Orthoestern bei dieser Reaktion deutlich wird. Die hohe Stereoselektivität der Glycosylierung benzylierter Halogenosen mit dem System Silbersalicylat/Ether bestätigt recht eindrucksvoll die Inversionskraft des Silbersalicylats und damit den formulierten "push-pull"-Mechanismus [92].

Mit den beschriebenen Methoden ist es nunmehr möglich, aus ein - und derselben Halogenose mit nicht zur Nachbargruppenbeteiligung befähigten Substituenten sowohl 1,2-trans- als auch 1,2-cis-Glycoside darzustellen. Dazu reicht die Wahl des Lösungsmittel/Aktivator-Systems.

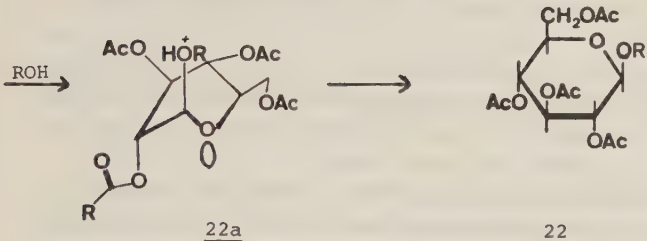
2. Thermische Umlagerung von Acylorthoestern - Kreuzungsexperimente

Das Auffinden von generellen Methoden zur Darstellung von 1,2-trans-Glucosiden beansprucht nach wie vor erhebliches präparatives Interesse. Dabei spielen heute Glycosylierungen, die primär über die Bildung von Orthoestern verlaufen, eine immer größere Rolle [61), 63), 99), 100)] gerade auch bei der Oligosaccharidsynthese. Dem liegt die Überlegung zu Grunde, anstelle der üblicherweise zur 1,2-trans-Glucosidsynthese verwendeten acetylierten Zuckerhalogenide reaktivere Ausgangsverbindungen zu wählen, die sich jedoch ebenso selektiv umsetzen lassen; denn in den Orthoestern liegt der Dioxolanring, dessen durch die Beteiligung der Acetylnachbargruppe mögliches intermediäres Auftreten bei Umsetzungen mit Zuckerhalogeniden für die hohe Stereoselektivität verantwortlich gemacht wird, bereits ausgebildet vor. Demzufolge sind Orthoester eine verfeinerte, fortentwickelte Form acylierter Zuckerhalogenide. Im basischen Medium und auch thermisch sind sie relativ stabil. Die Reaktivität liegt in ihnen geschützt vor. Durch Zusatz von Säuren wird die exocyclische Alkoxylgruppe abgespalten und die Reaktivität freigesetzt. Die Art der Säure, die zur Orthoesterspaltung benutzt wird, bestimmt dabei weitgehend den Verlauf dieser Reaktion [61)]. Arbeitet man nicht genau bei "optimalen" Bedingungen [1)], treten zahlreiche Nebenprodukte auf, z.B. 2-Hydroxyzucker und fast immer auch 1,2-cis-Glycoside [61)].

Der Mechanismus der Orthoesterglycosylierung, so wie er heute übereinstimmend angenommen wird [1), 61)], soll hier kurz skizziert werden, weil er als weitere Dikussionsgrundlage für die in dieser Arbeit behandelten Acylorthoester dienen soll. Dabei wird von einem dreistufigen Verlauf der Orthoesterglycosylierung ausgegangen. Zunächst erfolgt die Bindungsspaltung zum Acyloxoniumion 20. Dieses wird durch ein Nukleophil, z.B. die abgespaltene Alkoholkomponente oder durch einen anderen zugesetzten Alkohol, bevorzugt am anomeren Kohlenstoff substituiert, weil der Ringsauerstoff der Pyranose



21 20a



22a 22

den Übergangszustand durch Ladungsdelokalisation stabilisieren kann (20a). Der zweite Schritt besteht damit in einer Bindungsumlagerung vom Dioxolanyliumion zum Glycosylkation. Da die Acetylgruppe das Reaktionszentrum weiterhin abschirmt, erfolgt der Angriff des Nukleophils an der ß-Position des Pyranoseringes. Stereoelektronische Einflüsse erfordern den Eintritt des Aglycons in antiperiplanarer Stellung [101), 102)] zu einem p-Orbital des Ringsauerstoffs der Pyranose 22a. Wird in Abhängigkeit vom Lösungsmittel, Katalysator usw. der abschirmende Einfluß der Acetylnachbargruppe vermindert, treten 1,2-cis,α-Glycoside auf, die in diesem Fall unerwünschte Nebenprodukte sind [61)].

Es herrscht weitgehende Übereinstimmung darin, daß solche Orthoester auch bei normalen Koenigs-Knorr-Reaktionen auftreten [58)], die Bedingungen dieser Reaktion jedoch weit von den optimalen Glycosylierungsbedingungen für Orthoester [1)] entfernt sind. Dies gibt Anlaß zu zahlreichen Nebenprodukt-

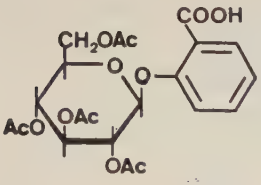
ten, wie etwa Hydroxyzucker oder 1,2-cis-Glycoside.

Zur Spaltung der C-1'-Ether-Bindung der Orthoester sind recht drastische Bedingungen erforderlich, d.h. sehr starke Säuren und komplexe Anionen [25], die die Rekombination der gespaltenen Partner verhindern. Der erste Schritt der Reaktion ist damit kinetisch kontrolliert [1]. Die Öffnung des Dioxolanringes zum trans-Produkt erfolgt unter thermodynamischer Kontrolle und erfordert höhere Temperaturen [53 -56]. Sie ist der eigentlich geschwindigkeitsbestimmende Schritt der Reaktion [1].

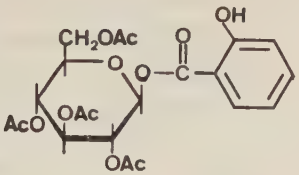
Die drastischen Bedingungen zeigen damit gleichzeitig die Grenzen der Orthoestermethode auf. So lassen sich z.B. säureempfindliche Alkohole auf diese Weise nicht glycosylieren. Die benötigten starken Säuren fördern zudem auch Nebenreaktionen, wie Hydrolysen usw.. Unter milderen Bedingungen jedoch sind die Orthoester zu stabil, um befriedigende Ausbeuten zu erreichen.

Weitaus weniger stabil als ein Orthoester ist der von Wulff und Schröder [60] erstmals an Zuckern dargestellte Acylorthoester 27. In früheren Arbeiten hatten Wulff et al [41), 92] bei Glycosylierungsversuchen mit Carbonsäuresilbersalzen als Aktivatoren festgestellt, daß acylierte Halogenosen generell im ersten Schritt mit dem Silbersalz reagieren. Sie warteten diese zunächst nicht näher beschriebene "Vorreaktion" ab und setzten dann erst Alkohol zu. Neben der Bildung von ß-Glucosid beobachteten sie in verschiedenen Lösungsmitteln, besonders jedoch in THF, das Entstehen von Orthoestern. Nach dem Aufarbeiten fanden sie auch erhebliche Mengen an Tetra-O-acetyl-glucopyranosen; außerdem trat bei der Verwendung von Silbersalicylat ein geringer Anteil an Glucosid 22b und ein größerer Anteil der 1-ß-Acylverbindung 23a auf. Daraus zogen sie den Schluß, daß sich bei der erwähnten "Vorreaktion" der Halogenose mit dem Carbonsäuresilbersalz ein hochreaktive Zwischenstufe gebildet haben mußte, für die sie die Struktur des Acylorthoesters 25 vorschlu-

gen [103]. Da in der Reaktionslösung kein Wasser vorhanden



22b

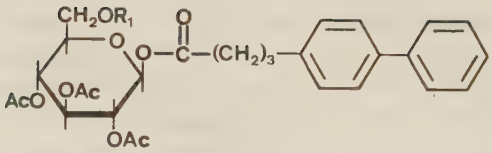


23a

war und auch keins entstanden sein konnte, sollten die beobachteten Hydroxyzucker durch Hydrolyse dieser Zwischenstufe bei der Aufarbeitung und 23 durch Umlagerung von 25 entstanden sein.

Die Einführung einer Acylkomponente, die die Löslichkeit einer Zwischenstufe mit der Struktur des Acylorthoesters 27 stark herabsetzt, ermöglichte die Isolierung des Derivats [59), 60]. Wiederum bewährte sich hierbei das Lösungsmittel THF [32), 48], das durch unsymmetrische Solvatation die ß-Position des Pyranoseringes gegen einen Angriff des Nukleophils abschirmt und die Reaktivität zum C-1'-Atom des Dioxolanringes lenkt. Obwohl auch in Ether und anderen Lösungsmitteln 27 auftrat, gelang es in THF den Acylorthoester bis zu 80 % anzureichern. Mit Hilfe dieses Konzeptes erhält man den kristallinen Acylorthoester 27, [59), 60], der sich nun zu weiteren Untersuchungen als gut handhabbare Verbindung nutzen läßt.

Durch Erhitzen in wasserfreien Lösungsmitteln lagerte sich 27 vollständig in die 1-ß-Acylverbindung 68 um [60]. Diese sehr leicht verlaufende Reaktion stellt nun das entscheidende Hemmnis bei der Nutzung von 27 zur ß-Glycosidsynthese dar. Die C-1'-Ester-Bindung von 27 ist viel leichter spaltbar als die C-1'-Ether-Bindung eines Orthoesters. Anwendung der bei Orthoestern benutzten Spaltungsreagenzien ergab bei Zusatz von Alkoholen ebenfalls ß-Glycoside. Allerdings waren die Ausbeuten viel geringer als im Falle der



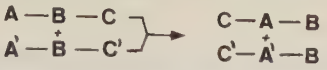
68

Orthoester. Mit 50 % bis 60 % war in allen Fällen die 1-ß-Acylverbindung 68 Hauptprodukt. Trotz der schon unter milden Bedingungen eintretenden C-1'-Ester-Bindungsspaltung ist für die trans-Ringöffnung durch einen zugesetzten Alkohol thermische Energie notwendig. Denn nach Eintritt der Bindungsspaltung entsteht das gleiche Acyloxoniumion 20 wie im Falle der Orthoesterspaltung. Der weitere Mechanismus ist dem in Schema XI beschriebenen analog.

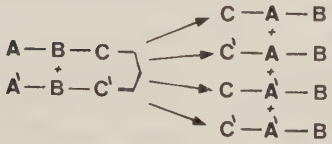
Bei dieser Betrachtungsweise ist es aber nicht einsehbar, weshalb die abgespaltene Acylkomponente derart bevorzugt vor dem zugesetzten Alkohol reagieren sollte. Auch in den Fällen, in denen weder Unterschiede in der Nukleophilie beider Komponenten noch sterische Gründe angeführt werden konnten, war die Hauptreaktion die Bildung von 68. Die Beobachtungen legen die Vermutung nahe, daß einer der Orthoesterglycosylierung analogen Reaktion eine zweite anders verlaufende Reaktion überlagert ist, nämlich die thermische Umlagerung des Acylorthoesters nach einem intramolekularen Synchronmechanismus. Dies könnte das bevorzugte Auftreten der 1-ß-Acylverbingung 68 erklären.

Um diese Frage zu klären, sind Kreuzungsversuche notwendig. Wegen der Empfindlichkeit der Acylorthoester sollte das Experiment so durchgeführt werden, wie in Schema XI schematisch dargestellt ist. Die Verbindung A-B-C kann sich zu C-A-B umlagern. Wird eine zweite Verbindung A'-B-C' zugesetzt, die sich ebenfalls umlagern kann, so treten bei gemeinsamer Umsetzung im Falle einer intramolekularen Umlagerung nur zwei Produkte auf, bei einem intermolekularen Verlauf

der Umlagerung dagegen vier Produkte.



intramolekular



intermolekular

Schema XII

Um im zu untersuchenden Fall ein Kreuzungsexperiment durchführen zu können, war es erforderlich, verschiedene Acylorthoester darzustellen, die sowohl im Pyranosering als auch in der Acylgruppe unterschiedlich markiert sind.

An diese Derivate müssen dabei folgende Anforderungen gestellt werden, die bei der Synthese zu berücksichtigen sind.

1) Die Derivate müssen frei von Verunreinigungen kristallin isolierbar sein.

2) Die Derivate müssen unter gleichen Bedingungen gleiches Reaktionsverhalten zeigen, d.h. die eingeführten Substituenten dürfen die Reaktionsfähigkeit hinsichtlich der Umlagerung nicht wesentlich verändern. Außerdem dürfen die zu analysierenden Endprodukte nicht auf verschiedenen Reaktionswegen erreichbar sein. Die Stabilität hinsichtlich zu anderen Produkten führenden Reaktionen muß gleich groß sein.

3) Daraus folgt, daß die Halbwertszeiten der Derivate in der zu untersuchenden Reaktion unter gleichen Bedingungen in vergleichbarer Größenordnung liegen sollten.

4) Bei bicyclischen Verbindungen kommt hinzu, daß die Derivate jeweils die gleiche Konfiguration aufweisen sollten.

5) Die zur Markierung eingeführten Substituenten müssen eine eindeutige spektroskopische und chromatographische Trennung und Identifizierung der Umlagerungsprodukte ermöglichen.

Um nach diesen Vorgaben geeignete Derivate zu synthetisieren, empfahl sich eine nachträgliche Einführung von Substituenten in den Acylorthoester 27 wegen dessen Labilität verständlicherweise nicht. Da 27 durch Koenigs-Knorr-Reaktion einer Zuckerhalogenose mit dem Silbersalz der 4-(4-Biphenylyl)buttersäure in THF dargestellt wird, konnte das Konzept nur darin bestehen, geeignete Halogenosen zu finden, die mit geeignet substituierten Biphenylbuttersäuresilbersalzen umgesetzt werden, um zu unterscheidbaren Derivaten zu kommen.

Zunächst wurde versucht, durch Nitrierung bzw. Bromierung entsprechende Substituenten in den Biphenylkern der Biphenylbuttersäure einzuführen. Es traten dabei jedoch Mehrfachsubstitutionen auf, außerdem wurden beide aromatischen Kerne substituiert. Eine Trennung und Reinigung zu einem einheitlichen Derivat war nicht möglich. Die Einführung der auch ^{1}H-NMR-spektroskopisch gut sichtbaren Methoxygruppe war dagegen möglich. Dazu wurde Biphenylol-(4) mit Dimethylsulfat methyliert und anschließend nach Friedel-Crafts mit Bernsteinsäureanhydrid acyliert [104]. Die Isolierung der 4-(4'-Methoxy-4''-biphenylyl)ketobuttersäure gelang durch Ausfällen als Natriumsalz aus wässriger Bicarbonat-Lösung. Die bei der Darstellung der unsubstituierten Biphenylbuttersäure bewährte Wolff-Kishner-Reduktion gelang nicht, da hierbei die Methoxygruppe teilweise gespalten und die entstehende Hydroxylgruppe ebenfalls sofort reduziert wurde. Eine modifizierte Clemmensen-Reduktion [105] mit amalgiertem

Zink unter Zusatz von Toluol ergab eine gute Ausbeute an 4-(4'-Methoxy-4"-biphenylyl)buttersäure.

Damit standen zwei unterschiedlich markierte Silbersalzreste zur Verfügung.

Bei der Darstellung unterschiedlich substituierter 1-Halogenzucker sind verschiedene Wege möglich. Man kann von einer anderen Zuckerpyranose der D-Reihe ausgehen, die ebenfalls eine 1,2-Glucokonfiguration aufweist, z.B. von der Xylose oder der Galaktose und diese mit Acetylschutzgruppen versehen. Eine andere Möglichkeit besteht darin, eine Glucohalogenose mit den gut kristallisierbaren Benzoylschutzgruppen darzustellen. Ein arbeitsintensiveres Konzept ist das selektive Einführen einer Ester - oder Etherschutzgruppe an einer oder mehreren Hydroxylgruppen der sonst acetylierten Pyranose. Am einfachsten läßt sich dies am C-6-Atom bewirken. Dabei wird die 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-ß-D-glucopyranose [106] dargestellt und durch Acylierung mit einem Carbonsäurechlorid die gewünschte Estergruppe erhalten.

Um zu überprüfen, von welchen strukturellen Parametern die thermische Umlagerung der Acylorthoester abhängt, wurde der Versuch unternommen, die in Tabelle II aufgeführten Verbindungen zu synthetisieren.

Die Eigenschaften der einzelnen Verbindungen werden im Anschluß an die Ergebnisse der Kreuzungsexperimente besprochen.

Für die Kreuzungsversuche waren die Verbindungen 27, 69, 71 und 73 am besten geeignet. Sie sind alle kristallin und deshalb rein isolierbar. Durch neunstündiges Erhitzen in Chloroform unter Zusatz von 2,6-Lutidin als Säurefänger wandeln sie sich vollständig in die 1-ß-Acylverbindungen 68, 70, 72 und 74 um. Die Halbwertszeiten dieser

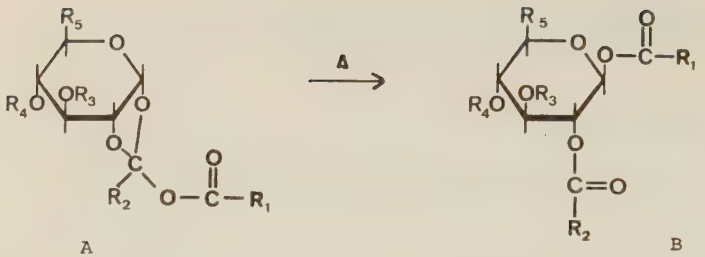
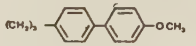
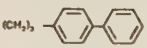
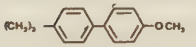
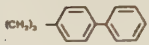
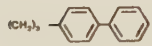
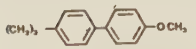
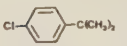
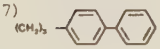


Tabelle II

Verbindung A	Verbindung B	R_1	R_2	R_3	R_4	R_5
27	68		CH_3	$COCH_3$	$COCH_3$	CH_2OCOCH_3
69	70		CH_3	$COCH_3$	$COCH_3$	CH_2OCOCH_3
71	72		CH_3	$COCH_3$	$COCH_3$	$CH_2OCOCH_2CH_3$
73	74		CH_3	$COCH_3$	$COCH_3$	$CH_2OCOCH_2CH_3$
75	76		CH_3	$COCH_3$	$COCH_3$	$CH_2OCOC(CH_3)_3$
77	79		CH_3	$COCH_3$	$COCH_3$	CH_2OCOPh
78	81		CH_3	$COCH_3$	$COCH_3$	H
80			Ph	COPh	COPh	CH_2OCOPh
	82		CH_3	$COCH_3$	$COCH_3$	CH_2OCOCH_3
	83[107]		CH_3	$COCH_3$	4,6-O-benzyliden	

Reaktion wurden ^{1}H-NMR-spektroskopisch in $CDCl_3$ bei 70°C bzw. im Fall von 27 bei 64°C durch Vergleich der Flächen der Dubletts des Protons am anomeren C-Atom des jeweiligen Acylorthoesters und des Protons am anomeren C-Atom der zugehörigen 1-ß-Acylverbindung bestimmt. Beginn der Messung war das Erreichen der Meßtemperatur der Probe im NMR-Magneten. Dafür benötigte das Gerät ca. 10 Minuten. Zu Beginn der Messung war deshalb schon ein Teil umgelagert. Den Auswertungen der Messungen lag die Annahme zu Grunde, daß die Reaktionen von 1. Ordnung sind, und damit keine Abhängigkeit der Halbwertszeit von der Ausgangskonzentration besteht. Die Wiederholung der Messung bei einer anderen Konzentration ist in Tabelle III am Beispiel der Verbindung 73 aufgeführt. In beiden Fällen wurde im Rahmen der Meßgenauigkeit die gleiche Halbwertszeit ermittelt. Die thermische Umlagerung scheint deshalb zumindest von Pseudo-1.-Ordnung zu sein. Da es sich um Relativmessungen handelt, sollen jedoch aus den Werten keine weiteren Aussagen über den Mechanismus getroffen werden. Sie dienen lediglich dazu, die Vergleichbarkeit der Reaktionen der zum Kreuzungsexperiment benutzten Acylorthoester unter gleichen Reaktionsbedingungen hinsichtlich der thermischen Belastbarkeit der Verbindungen aufzuzeigen, lassen jedoch weitergehende Schlüsse nicht zu.

Die Halbwertszeit der Umlagerung des Acylorthoesters 27, lag bei 123,7 Minuten. Die Halbwertzeiten der Umlagerungen der Verbindungen 69, 71 und 73 lagen dagegen im Bereich zwischen 30 und 45 Minuten. Allerdings wurden sie auch bei einer 6°C höheren Temperatur gemessen.

Tabelle III Halbwertszeiten der zum Kreuzungsexperiment benutzten Acylorthoester bei der thermischen Umlagerung in 1-ß-Acylverbindungen

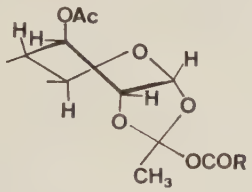
Acylorthoester	Substituent an C-6 der Pyranose	Substituent am Biphenyl-kern	Temperatur der Umla-gerung in °C	Halbwerts-zeit $t_{1/2}$ in Min.
27	$O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$	H	64	123,7
69	$O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_3$	P-OCH_3	70	41,3
71 a)	$O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-CH_3$	H	70	29,8
71 b)	$O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-CH_3$	H	70	30,2
73	$O-\overset{\overset{O}{\|}}{C}-CH_2-CH_3$	P-OCH_3	70	45,0

a) 80 mg auf 1 ml

b) 37 mg auf 1 ml.

Die Konfiguration und Konformation der Acylorthoester konnten ^{1}H-NMR-spektroskopisch bestimmt werden. Dabei wurde festgestellt, daß die Derivate 27, 69, 71 und 73 die voluminösen Acylreste ausschließlich in der exo-Konfiguration am C-1'-Atom tragen (Tabelle IV), also in der vom Pyranosering abgewandten Stellung [46]. Diese Konfiguration ist meist günstiger als die stark im Einflußbereich des Pyranoseringes liegende endo-Position [46] und tritt auch bei Orthoestern mit voluminösen Gruppen am C-1'-Atom auf [109), 112]. Durch Entkopplungsexperimente oder Spreizung der Spektren ließen sich die Kopplungskonstanten zwischen allen Protonen am Pyranosering bestimmen. Sie sind für einige Verbindungen in Tabelle IV angegeben. Aus diesen Daten wurden nach einer modifizier-

ten Karplusgleichung [111] die Diederwinkel zwischen den Pyranosering-Protonen bestimmt. Die gute Übereinstimmung der Werte in allen Verbindungen wird deutlich (Tabelle IV). Auffällig sind die kleinen Kopplungskonstanten zwischen den Protonen H_2/H_3 und H_3/H_4 am Pyranosering, die Diederwinkel von 55° und 56° entsprechen, während der Winkel zwischen H_4/H_5 eine fast trans-diaxiale Stellung der Protonen aufweist. Diese Winkel können nur mit einer abgeflachten Skew-Boat-Konformation [108] der Pyranose erklärt werden. Dabei steht die voluminöse Acetyl-Schutzgruppe in angenähert



Skew-Boat
Konformation

Abb. II

axialer Stellung. Das weist auf eine hohe Spannungsenergie dieser Konformation hin. Die Fernkopplung zwischen den Protonen H_2/H_4 von 1 Hz gilt allgemein als Indikator für eine sterisch bedingte erhöhte Ringspannung [108 -110]. Der cis-überspannte Dioxolanring zwingt der Pyranose diese Konformation auf. Der um eine Methylengruppe vergrößerte Propionylrest am C-6-Atom der Pyranose hat offensichtlich einen kaum merklichen Einfluß auf die Konformation des Systems im Vergleich zum Acetylsubstituenten in gleicher Position. Das gleiche gilt, wie erwartet, für die p-Methoxygruppe am Biphenylkern der exo-ständigen Acylgruppe.

Abbildung II zeigt eine ideale Skew-Boat Form, deren Daten ebenfalls in Tabelle IV angegeben sind. Der Vergleich der Winkel zeigt deutlich die Abflachung der Bindungen an den C-Atomen 2, 3 und 4 der Acylorthoester. Damit weicht die axiale Acetylgruppe am C-3-Atom der Pyranose der vollaxialen Stellung etwas aus.

Tabelle IV Kopplungskonstanten [a] und daraus berechnete Diederwinkel [b] einiger Acylorthoester

Acylorthoester	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	$J_{5,6}$	$J_{2,4}$	ϕ_{H_1/H_2}	ϕ_{H_2/H_3}	ϕ_{H_3/H_4}	ϕ_{H_4/H_5}
27	5,6	2,8	2,6	9,1	-	1,0	37	55	56	172
69	5,5	2,8	2,6	9,2	4,2	1,0	38	55	56	173
71	5,5	2,8	2,6	9,2	4,3	1,0	38	55	56	173
Skew-Boat							33	49	87	155

a) in Hz
b) in Grad

Berechnet mit der Karplus-Gleichung: $J = J_o \cos^2\phi - K$

Verwendete Parameter [111]: $J_o = 9,3$ für $0^o < \phi < 90^o$

$J_o = 10,4$ für $90^o < \phi < 180^o$

$K = 0,28$

Aus den bisherigen Ausführungen wird deutlich, daß die Acylorthoester 27, 69, 71 und 73 alle Anforderungen als Partner für Kreuzungsexperimente erfüllen. Auch ^{1}H-NMR-spektroskopisch sind sowohl die Acetyl- und Propionylgruppe (Triplett der Methylgruppe bei 1,12 ppm) am C-6-Atom der Pyranosen als auch die unterschiedliche Substitution des Biphenylkerns (p-OCH_3 bei 3,83 ppm) gut zu erkennen.

Die chromatographische Trennung sollte hochdruckflüssigkeits-chromatographisch durchgeführt werden. Das ermöglichte die sofortige Analyse der Reaktionsprodukte, ohne daß eine Veränderung der Zusammensetzung der Produkte durch Aufarbeitung eintreten kann. Die genaue Produktverteilung ließ sich auf diese Weise ebenfalls bestimmen.

Dazu mußten die optimalen Trennungsbedingungen ausgearbeitet werden. Die benötigten reinen 1-ß-Acylverbindungen 68, 70, 72 und 74 konnten einmal durch thermische Umlagerung der jeweiligen zugehörigen Acylorthoester und anschließende einfache Kristallisation dargestellt werden; andererseits war es möglich, die genannten 1-ß-Acylverbindungen durch direkte Umsetzung der entsprechend substituierten Halogenosen mit den Silbersalzen der Biphenylbuttersäure-Derivate in Ether zu erhalten. Es sei an dieser Stelle darauf aufmerksam gemacht, daß es hier also möglich ist, aus ein- und derselben Halogenose mit dem Silbersalz einer Carbonsäure nur durch die Wahl des Lösungsmittels, einmal in THF bei Ausbeuten bis zu 60 % den Acylorthoester, zum anderen in Ether bei Ausbeuten von ca. 50 %, direkt die 1-ß-Acylverbindung darzustellen.

Mit Hilfe der so dargestellten 1-ß-Acylverbindungen wurden die optimalen hochdruckflüssigkeitschromatographischen Trennungsbedingungen erarbeitet. Sie sind unter den Abbildungen III und IV der Chromatogramme angegeben. Die Extinktionen der Verbindungen wurden, entsprechend der Wellenlänge des UV-Detektors des Hochdruckflüssigkeitschromatographen, bei 253,6 nm bestimmt.

Für die Kreuzungsexperimente wurden jeweils äquimolare Mengen der Paare 27/73 und 69/71 in trockenem Methylenchlorid gelöst und bis zur Abreaktion der Acylorthoester (ca. 36 Stunden) unter Rückfluß erhitzt. Um eine Säurekatalyse zu verhindern, wurde jeweils eine äquimolare Menge trockenes 2,6-Lutidin zugesetzt. Nach Abreaktion der Acylorthoester wurden von beiden Reaktionslösungen Proben entnommen, jeweils mit Methylenchlorid verdünnt und sofort hochdruckflüssigkeitschromatographisch aufgetrennt. Die Ergebnisse sind in Tabelle V angegeben. Es sind in beiden Experimenten jeweils unterschiedliche Mengen aller vier Produkte entstanden. Dies beweist den intermolekularen Verlauf der Umlagerung.

Um sicherzustellen, daß die gefundene Produktverteilung nicht durch eine Umglycosylierung der entstehenden 1-ß-Acylverbindungen untereinander verfälscht oder gar ein intermolekularer Umlagerungsmechanismus nur vorgetäuscht wird, wurden die 1-ß-Acylverbindugen ebenfalls jeweils paarweise mehrere Tage unter den gleichen Bedingungen, die für die Kreuzungsexperimente gewählt worden waren, unter Rückfluß erhitzt. Es trat dabei keine Veränderung in der Zahl und Art der jeweils eingesetzten Verbindungen auf.

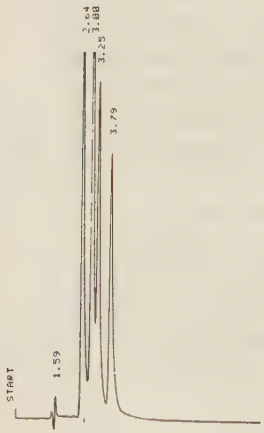
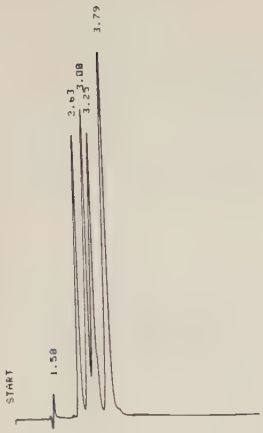


Abb. III

Kreuzungsexperiment 27/73
hochdruckflüssigkeitschromatogr.
Auftrennung des Reaktionsansatzes



Kreuzungsexperiment 69/71
hochdruckflüssigkeitschromatogr.
Auftrennung des Reaktionsansatzes

Abb. IV

Angaben zur Hochdruckflüssigkeitschromatographie

Säule: Fertigsäule EC Hibar (von Merck)
Flußrate: 1 ml/Min

Ofen-Temperatur: 40°C; Lösungsmitteltemperatur: 40°C
Prozentuale Lösungsmittelzusammensetzung: n-Hexan/Isopropanol
10 1

Tabelle V Kreuzungsexperimente

a: Experiment:Umsetzung von 27 und 73

Verbindung	Retentionszeit (Min)	Fläche in % (relativ)	% Fläche/ε	Anteile in %
68	3,25	23,89	$38,6 \cdot 10^{-5}$	22,5
70	3,79	18,82	$31,1 \cdot 10^{-5}$	18,17
72	2,64	26,68	$46,5 \cdot 10^{-5}$	27,16
74	3,00	30,62	$55,0 \cdot 10^{-5}$	32,13

b: Experiment: Umsetzung von 69 und 71

Verbindung	Retentionszeit (Min)	Fläche in % (relativ)	% Fläche/ε	Anteile in %
68	3,25	20,81	$33,7 \cdot 10^{-5}$	19,88
70	3,79	37,23	$61,5 \cdot 10^{-5}$	36,28
72	2,63	20,01	$34,9 \cdot 10^{-5}$	20,59
74	3,00	21,95	$39,4 \cdot 10^{-5}$	23,24

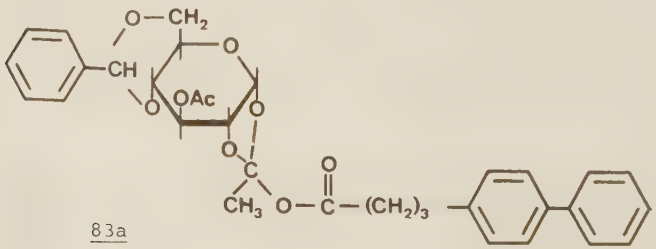
Dieses zunächst nicht erwartete Ergebnis wirft nun die Frage auf, wieso tritt vorwiegend die 1-ß-Acylverbindung auf, wenn Acylorthoester des Typs 25 mit Alkoholen gleicher oder sogar höherer Nukleophilie umgesetzt werden, obwohl auch die thermische Umlagerung der Acylorthoester nicht synchron, sondern über Zwischenstufen abläuft? Bevor diese Frage diskutiert werden soll, ist es erforderlich zu untersuchen, von welchen strukturellen Parametern diese Umlagerung beeinflußt wird.

Zunächst wurde versucht, die Verbindungen 77 und 80 zu synthetisieren. 77, das einen großen Benzoylsubstituenten am C-6-Atom der Glucopyranose trägt, ließ sich jedoch nicht sauber isolieren. Es fiel aus Ether ein amorphes Pulver an, das sich selbst beim Ausprobieren einer Vielzahl von Lösungsmitteln nicht kristallin und abgetrennt von der Ausgangshalogenose bzw. von bereits umgelagerter 1-ß-Acylverbindung erhalten ließ. Die ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchung der Verbindung zeigte aber deutlich, daß der Acylorthoester 77 entstanden war, der offensichtlich jedoch nicht ausschließlich in der exo-Konfiguration vorlag, sondern daß auch geringe Anteile des Isomers in der endo-Konfiguration vorhanden waren. Auch dieses Derivat lagerte sich durch Erhitzen leicht in die 1-ß-Acylverbindung 79 um. Auf eine weitere Untersuchung von 77 wurde, infolge der Verunreinigungen, verzichtet. Das Gleiche gilt für das perbenzylierte Derivat 80, das ebenfalls als Gemisch verschiedener Verbindungen als amorphes Pulver anfiel und nicht rein zu isolieren war. Die Benzoylgruppen führten in dieser Verbindung dazu, Löslichkeitsunterschiede zwischen verschiedenen perbenzoylierten Derivaten, wie 80, Ausgangshalogenose und 1-ß-Acylverbindung, zu verwischen. Dies machte eine reine Isolierung und damit eine Analyse der Eigenschaften von 80 unmöglich.

Die Wahl einer anderen Acylkomponente, nämlich der Clofibrinsäure [2-(p-Chlorphenoxy)2-methyl-propionsäure] führte lediglich zur Isolierung der 1-ß-Acylverbindung 82. Ein Acylorthoester wurde nicht gefunden.

Der Acylorthoester 78 mit dem Pyranosering einer Xylose ließ sich dagegen nur bei Temperaturen um 0°C darstellen. Schon bei Raumtemperatur war er vollständig in die 1-ß-Acylverbindung 81 umgelagert. Die ^{1}H-NMR-spektroskopische Analyse von 78 ergab, daß er zu etwa 20 % auch in der endo-Konfiguration vorlag. Damit unterschied er sich deutlich von den Acylorthoestern der Glucoreihe. Bei Temperaturen < 0°C reagierte das Ausgangshalogenid nicht mit dem Silbersalz der Biphenylbuttersäure, während bei 0°C zusätzlich zu 78 Anteile an 1-ß-Acylverbindung vorhanden waren. 78 ließ sich deshalb nicht vollkommen rein isolieren. Im Gegensatz zu den Acylorthoestern der Glucoreihe fehlt bei 78 der große Substituent am C-5-Atom der Pyranose. Dadurch bedingt ist die konformative Flexibilität des Pyranoseringes weitaus größer als bei Glucopyranosen. Dies führt im Falle von 78 offensichtlich dazu, daß die Aktivierungsenergie für die Umlagerung in die 1-ß-Acylverbindung 81 sehr gering ist.

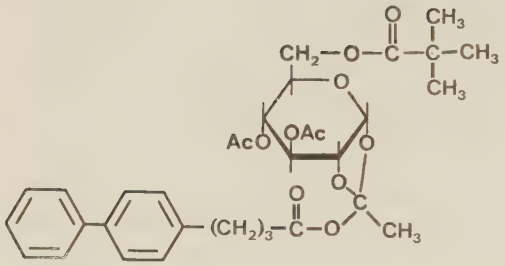
Diese konformative Flexibilität läßt sich völlig einschränken, wenn ein zweiter Ring die Pyranose überspannt. Die durchgeführten Versuche [107] mit dem diacetylierten 4,6-O-Benzyliden-α-D-glucopyranosylbromid führten jedoch lediglich zur Isolierung der 1-ß-Acylverbindung 83. Nach Untersuchungen von Coxon und Hall [108] liegt bei zweifacher Überspannung des Glucopyranoseringes in der hier beschriebenen Art die Pyranose starr fixiert in einer leicht abgeflachten Sesselform vor. Die Abflachung tritt an der Seite des cis-überspannten Dioxolanringes (an 1-und 2-Position) der Pyranose auf.



83a

Dies bedingt eine hohe Spannungsenergie. Im Falle von 83a kann also der Pyranosering in keinem Fall die Konformation einnehmen, die für die recht stabilen Derivate 27, 69, 71 und 73 beschrieben wurde und die offensichtlich für die Stabilität der Acylorthoester günstig ist. Die Ausbildung des Dioxolanringes durch die Acetylgruppe am C-2-Atom des Ausgangshalogenids sollte deshalb eine hohe Aktivierungsenergie haben. Da das Lösungsmittel THF jedoch die ß-Position der Pyranose während der Reaktion stark abschirmt [32), 48)], ist hier nicht unbedingt mit einer direkten Reaktion des Anions des Silbersalzes - etwa nach einem "push-pull"-Mechanismus [92)] - zu rechnen, denn die Bedingungen für einen solchen Ablauf sind in THF nicht sehr gut. Vielmehr sollte auch hier intermediär die Bildung des Acylorthoesters 83a anzunehmen sein, der jedoch sofort zum thermodynamisch stabileren Glucosid 83 umlagert.

Wie bei Studien am Modell gezeigt werden kann, ist sowohl 78 als auch 83a gemeinsam, daß sie relativ geringe sterische Einflüsse auf das anomere C-Atom der Pyranose haben. Im Falle von 78 fehlt ein Substituent am C-5-Atom der Pyranose ganz, während im Falle von 83a der die Position 4 und 6 überspannende Ring dem anomeren Kohlenstoff abgewandt ist. Es ist bekannt, daß Substituenten am C-6-Atom einer Pyranose u.U. einen sterischen Einfluß auf das C-1-Atom haben können[1)], doch sollte dieser bei den Verbindungen 27, 69, 71 und 73, die entweder eine Acetylgruppe oder die um eine Methylgruppe vergrößerte Propionylgruppe als Substituenten am C-6-Atom tragen, gering sein. Ein besonders großer Substituent sollte die Frage beantworten, ob durch sterische Hinderung des anomeren Kohlenstoffs die Umlagerungstendenz des Acylorthoesters vermindert wird. Es wurde deshalb der Acylorthoester 75 mit einer Pivaloylgruppe am C-6-Atom synthetisiert, der allerdings wegen seiner schlechten Kristallisationsfähigkeit nicht kristallin erhalten wurde. Die Darstellung des Derivats erforderte die doppelte Reaktionszeit, die bei den Derivaten mit Acetyl- oder Propionylgruppen am C-6-Atom beobachtet wurde.



75

Die ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchung von 75 ergab überraschend, daß sich die voluminöse Acylkomponente in 75 ausschließlich in der endo-Position befindet. Offensichtlich übt der große C-6-Substituent einen entscheidenden Einfluß auf die Konfiguration des Bicyclus aus und zwingt die ebenfalls voluminöse Acylkomponente in die ungünstigere endo-Position. Daraus erklärt sich wohl auch die längere Reaktionszeit. Die ^{1}H-NMR-chemischen Verschiebungen von 75 sind im Vergleich zu 27 und 71 in Tabelle VI angegeben. Die Lage der CH_3-ortho-acetyl-Gruppen bei δ 1,63 ppm im Vergleich zu δ 1,97 ppm bei 27 und 71 [46), 109)] und die Verschiebung des Doppeldubletts des Protons am C-2-Atom der Pyranose um ca. 0,2 bis 0,3 ppm zu höherem Feld [112)] zeigt eindeutig die endo-Konfiguration von 75. Die genannte Hochfeldverschiebung ist typisch für voluminöse Substituenten in der endo-Position und wurde bei Orthoestern ebenfalls immer beobachtet [108 -113)]. 75 enthielt leichte Verunreinigungen an 1-ß-Acylverbindung 76. Dies zeigt, daß auch 75 umgelagert werden kann.

Tabelle VI Auswahl ^{1}H-NMR-spekroskopischer Daten einiger Acylorthoester

Verbindung	δ_{H_1} (ppm)	$J_{1,2}$ (H_2)	δ_{CH_3}-orthoacetyl (ppm)	δ_{CH_3}-orthoacetyl endo (ppm)	δ_{H_2} (ppm) Doppeldublett	δ_{H_6} (ppm) Multiplett
27	5,83	5,60	1,97	nicht beobachtet	4,46	4,2
71	5,84	5,50	1,97	nicht beobachtet	4,47	4,23
75	5,61	5,60	nicht beobachtet	1,63	H_2 und H_2 ineinanderverschoben Multiplett zwischen 4,1 und 4,3	

Die genaue Halbwertszeit wurde infolge der Verunreinigungen nicht bestimmt. Der Vergleich zu den ausschließlich in der exo-Konfiguration vorliegenden Verbindungen wäre aber auch nicht gegeben, weil die endo-Verbindungen thermodynamisch weniger stabil sind als die Isomeren. Der voluminöse Substituent an C-6, obwohl er frei drehbar sein sollte, zwingt den Acylorthoester in die ungünstigere endo-Konfiguration. Modellstudien zeigen allerdings, daß bei Vorliegen der auch in diesem Fall vorhandenen "Skew-Boat"-Konformation eine Wechselwirkung zwischen einem voluminösen Substituenten sowohl bei exo- als auch bei endo-Substitution nicht völlig ausgeschlossen ist, wobei eine Einschränkung der freien Drehbarkeit der Pivaloylgruppe resultiert. Die Bevorzugung der endo-Konfiguration läßt sich daraus jedoch nicht eindeutig erkennen. Eine genaue Konformationsanalyse wurde wegen der Verunreinigung noch nicht vorgenommen. Der Vergleich z.B. mit den Spektren der analysierten Acylorthoester 27 und 71 deutet auf die erwähnte "Skew-Boat"-Konformation des Pyranoseringes von 75 hin [108].

Zum Schluß soll die bereits im Anschluß an die Kreuzungsexperimente gestellte Frage nach dem Grund der Bevorzugung der Bildung der 1-ß-Acylverbindungen gegenüber der Glycosylierungsreaktion durch zugesetzten Alkohol gleicher oder sogar höherer Nukleophilie diskutiert werden. Ein konzertierter Synchronmechanismus der thermischen Umlagerung der Acylorthoester, der Studien am Modell zufolge bei exo-Konfiguration der Acylgruppe möglich erscheint, konnte im Experiment nicht bestätigt werden. Die Untersuchungen haben gezeigt, daß für die thermische Stabilität der Zuckeracylorthoester zahlreiche strukturelle Parameter verantwortlich sind. In Abhängigkeit von sterischer Hinderung durch große Substituenten am C-6-Atom des Pyranoseringes, von Parametern, die die Konformation des Pyranoseringes beeinflussen können aber auch von Struktur und Säurestärke der Acylkomponente - wie bereits früher [55), 59), 60] gezeigt wurde - ist die Aktivierungsenergie, die für die Umlagerung dieser unter kinetischer Kontrolle entstandenen Produkte in die thermodynamisch stabilen 1-ß-Acylverbindungen benötigt wird, mehr

oder weniger hoch. Die außerordentliche Bedeutung der Darstellungsbedingungen hinsichtlich der Lösungsmittel, der Temperatur, der Reaktionszeit usw. bei Reaktionen, die kinetische Kontrolle erfordern, versteht sich von selbst. Um daher Acylorthoester des vorliegenden Typs gezielt synthetisieren und darüberhinaus isolieren zu können, müssen deshalb die verschiedenen Einflüsse berücksichtigt werden, die offensichtlich in den Verbindungen 27, 69, 71 und 73 in idealer Weise aufeinander abgestimmt sind. Die thermische Umlagerung dieser Acylorthoester führt stereospezifisch zu den 1-ß-Acylverbindungen 68, 70, 72 und 74. Das jeweilige α-konfigurierte Isomer entsteht nicht. Dies kann aber nur bedeuten, daß bei einem intermolekularen Verlauf dieser Umlagerung, die C-1'-Esterbindung des Acylorthoesters sehr leicht gespalten wird, der Dioxolanring jedoch nicht gleichzeitig aufbricht, sondern erst im zweiten Schritt durch den Angriff der Acylkomponente geöffnet wird. Ein denkbarer Mechanismus, der eine Übertragung der Acylkomponente von Molekül zu Molekül einschließt, ohne daß ionische Zwischenstufen auftreten, und der ebenfalls die Beobachtungen des Kreuzungsexperimentes sowie die Stereospezifität der Umlagerung erklären würde, scheint allein wegen der entropischen Anforderungen, die ein solcher Prozeß - infolge der erforderlichen Orientierung der großen Zuckeracylorthoester - stellen würde, wenig plausibel. Das in anderen Fällen solche Acylgruppenübertragungen von Acylorthoestern auf andere Moleküle möglich sein könnten, wird im 4. Abschnitt dieser Arbeit noch diskutiert.

Bei Ablauf der Umlagerung über ionische Zwischenstufen ließe sich die bevorzugte Bildung der 1-ß-Acylverbindung bei Zusatz von Alkohol hoher Nukleophilie nur verstehen, wenn die Acylkomponente besonders aktiviert wäre. Dies bestätigen u.a. Untersuchungen von Scheeren et al [70]. Die von diesen Autoren synthetisierten offenkettigen Ameisensäureacylorthoester, die eine erstaunliche Stabilität aufwiesen, eigneten sich besonders gut dazu, ihre Acylgruppe auf andere Verbindungen zu übertragen. Den Grund dafür sahen die Autoren in der außer-

ordentlichen Elektrophilie des tetrahedralen Kohlenstoffs des Acylorthoesters, der bei einem Angriff selbst durch ein schwaches Nukleophil sofort reagiert und dabei die Acylkomponente freisetzt. Dies stimmt gut mit den von Wulff und Schröder [59), 60)] gemachten Beobachtungen überein, die in einer langsamen Reaktion des Acylorthoesters 27 mit zugesetztem Alkohol hauptsächlich Orthoesterbildung feststellten. Gleichzeitig reagierte die freigesetzte Acylgruppe, die im Acylorthoester gleichsam in aktivierter Form vorlag, mit dem zweiten vorhandenen elektrophilen Zentrum, dem C-1-Atom der Pyranose eines anderen Moleküls. Selbst in Gegenwart von Umlagerungskatalysatoren, die durch die Abschirmung des C-1'-Atoms eines Dioxolanyliumkations mit komplexen Anionen Orthoesterbildung und Rekombination mit der Acylkomponente weitgehend verhindern sollten und die damit drastisch in den Reaktionsverlauf eingreifen, scheint diese auch bei Freisetzung noch vorhandene Aktivierung der Acylkomponente noch wirksam zu sein [55)]. Die Aktivierung der Acylkomponente ist sowohl ein Kennzeichen offenkettiger Acylorthoester [70)] als auch der hier untersuchten Zuckeracylorthoester. Sie ist damit eine direkte Eigenschaft des tetrahedralen Verbindungstyps Acylorthoester und offenbar unabhängig von der Substanzklasse, in die dieser tetrahedrale Kohlenstoff eingebaut ist.

Die Frage, ob Acylorthoester bei allen Koenigs-Knorr-Reaktionen von acetylierten Halogenosen mit 1,2-Glucokonfiguration mit unlöslichen Carbonsäuresilbersalzen als Aktivatoren und Katalysatoren in Gegenwart von Alkohol und unabhängig vom Lösungsmittel auftreten, soll an dieser Stelle noch diskutiert werden. Wulff et al [23), 42)] fanden bei der Glycosylierung von Acetobromglucose mit Alkoholen in Gegenwart von Silbersalicylat in Tetrahydrofuran hauptsächlich die Bildung von Orthoestern. Nach Aufarbeitung isolierten sie einen erheblichen Anteil am 1-Salicyloyl-glucose-Derivat 23a und eine weitaus geringere Menge an Glucosyloxy-carbonsäure 22b. Die entsprechenden Umsetzungen in anderen Lösungsmitteln, vor allem in Ether, ergaben meist mit hohen Ausbeuten, das ß-Glucosid. Bei der Auf-

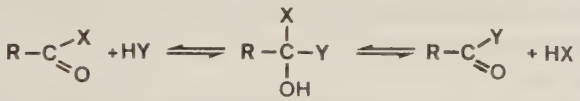
arbeitung wurden jedoch auch in diesem Fall - wenn auch in geringerer Menge als in THF - größere Anteile von 23a und Spuren von 22b gefunden. Das gleiche System, Silbersalicylat in Ether, wurde auch in der vorliegenden Arbeit zur ß-Glycosidsynthese mit benzylierten Zuckerhalogeniden benutzt. Dabei trat in keinem Fall eine 1-ß-Acylverbindung mit dem Anion der Carbonsäure und auch nicht das 22b entsprechende Glycosid auf. Bei benzylierten Zuckerhalogeniden kann zum Unterschied zu acetylierten kein Acylorthoester entstehen. Dies zeigt eindeutig, daß die von Wulff et al [23), 42)] isolierten Produkte 22b und 23a nicht durch direkte Reaktion mit dem anomeren C-Atom der Pyranose entstanden sein können, sondern offensichtlich die intermediäre Bildung eines Acylorthoesters mit dem Anion des Silbersalzes als Acylkomponente vorgelegen hat, der schon in Lösung oder bei der Aufarbeitung zur 1-ß-Acylverbindung 23a umgelagert wurde. Gleichzeitig deutete das Vorhandensein von 22b die Bildung eines Orthoesters mit dem Salicyloylrest an, der allerdings nicht so leicht umlagern kann. Gerade der vorliegende Fall ist aber ein Beispiel für eine ähnliche Nukleophilie von Alkohol und Carboxylkomponente, hier sogar an einem Molekül vereint. Dies zeigt erneut die bevorzugte Bildung der 1-ß-Acylverbindung und damit die Aktivierung der Acylkomponente in dem Verbindungstyp Acylorthoester. Aus den Beobachtungen ist aber auch zu schließen, daß das Auftreten von 1-ß-Acylverbindungen mit dem Anion der verwendeten Carbonsäuresilbersalze direkt mit der Zwischenstufe Acylorthoester verknüpft ist. Immer dann, wenn bei Koenigs-Knorr-Reaktionen von acetylierten 1,2-Glucopyranosylhalogeniden mit Alkoholen in Gegenwart von Carbonsäure-Silbersalzen diese Nebenprodukte in erheblichen Mengen gefunden werden [16)], ist anzunehmen, daß sie nicht durch direkte Reaktion, sondern durch Umlagerung aus einem Acylorthoester entstanden sind, dessen Aktivierungsenergie in Abhängigkeit von strukturellen und äußeren Einflüssen (z.B. Lösungsmittel) sehr niedrig sein kann. Werden Bedingungen gewählt, bei denen die Ausbildung eines Dioxolanringes unter Einfluß der Nachbargruppe erschwert ist, können keine Acylorthoester auftreten, und damit werden auch keine 1-ß-Acylverbindungen gefunden.

Selbstverständlich lassen sich auch mit benzylierten Zuckerhalogeniden in Abwesenheit von Alkoholen 1-ß-Acylverbindungen darstellen. Dies erfordert jedoch sehr viel längere Reaktionszeiten als üblicherweise bei Koenigs-Knorr-Reaktionen mit Alkoholen benötigt werden. Außerdem sind die Ausbeuten meist gering. Aus den Ausführungen folgt, daß Acylorthoester unliebsame Nebenprodukte bei solchen Koenigs-Knorr-Reaktionen sind, da sie die Ausbeute des Hauptproduktes mindern. Außerdem sind sie sehr reaktiv und hydrolysieren leicht. Dabei hätten sie alle Vorteile, die am Beginn dieses Abschnitts für die Orthoester als "weiterentwickelte Form" der Glucopyranosylhalogenide konstatiert wurden. Darüberhinaus reagieren sie schon bei milderen Bedingungen als Orthoester. Als Ausgangsverbindung für die 1,2-trans,ß-Glucosidsynthese sind sie wegen der Aktivierung der Acylkomponente ungeeignet. Die zusätzliche Fixierung der Acylkomponente am Pyranosering, wie es Lemieux und Hindsgaul [61] kürzlich berichteten, könnte ein Schritt auf dem Weg sein, diesen interessanten Verbindungstyp auch für die Glucosidsynthese zu nutzen.

Der große Wert der Acylorthoester für die Aufklärung von Reaktionen, die für die Synthese von Glycosiden und Oligosacchariden von Bedeutung sind, wird im nächsten Abschnitt dieser Arbeit deutlich.

3. Untersuchungen zum Hydrolyseverhalten von Acylorthoestern - Nachweis eines sauren Orthoesters

In Kapitel I der vorliegenden Arbeit wurde bereits auf die Bedeutung tetrahedraler Zwischenstufen des Typs 32, ihrer hohen Reaktivität und ihrer dadurch bedingten begrenzten Nachweismöglichkeit [67-81] hingewiesen. Besonders labil sind diese tetrahedralen Verbindungen dann, wenn eine der Substituenten eine Hydroxylgruppe ist [67], [68]. Es wird allgemein angenommen, daß Acyltransfer-Reaktionen [67] stets über solche Intermediate ablaufen. Diese Reaktionen treten in biologischen und auch in enzymkatalysierten Prozessen auf, sind aber auch Zwischenstufen bei Ester- und Orthoesterhydrolysen. Zur Verdeutlichung ist in Schema XIII ein solcher Prozeß formal skizziert, nämlich die Verseifung von Carbonsäurederivaten [75].

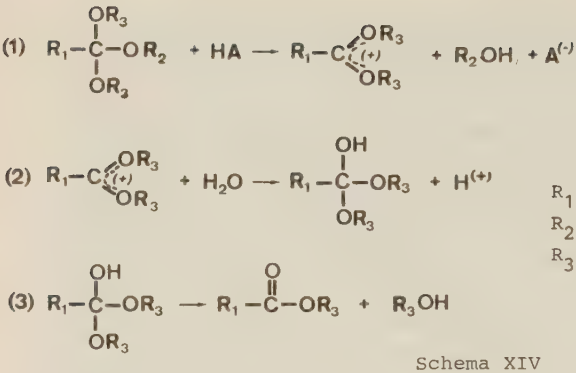


32 (a,b,c)

X,Y = OR, NR_2, SR

Schema XIII

Die gleiche Zwischenstufe 32a tritt auch bei der Hydrolyse von Orthoestern auf [1]. Schon im vorigen Abschnitt wurde am Mechanismus der Orthoesterglycosylierung [61] deutlich gemacht, welche drastischen Bedingungen zur Lösung der C-1'-Ether-Bindung von Zuckerorthoestern notwendig sind. Im neutralen und besonders im basischen Milieu sind Orthoester ganz allgemein auch hinsichtlich der Hydrolyse weitgehend stabil. Nach Untersuchungen verschiedener Autoren, wobei insbesondere die Arbeiten von Kresge und McClelland [81] herausragen, verläuft der Mechanismus einer solchen Orthoesterhydrolyse in einigen Fällen dreistufig, so wie im Schema XIV gezeigt wird. Der im zweiten Schritt auftretende Hemiorthoester 32a zerfällt zu Ester und Alkohol. Die Schwierigkeit, selbst mit schnellen Meßmethoden einen Anhaltspunkt für das Auftreten



Schema XIV

von 32a zu finden, besteht nicht allein in dessen Instabilität, sondern ist auch darin begründet, daß man 32a in der Lösung kaum anreichern kann. Eine Schwierigkeit, die letztlich deshalb auftritt, weil die zur Spaltung der Orthoester benötigten Bedingungen auch die Abreaktion der Intermediate beschleunigen können.

Hier sollte die synthetisierte Verbindungsklasse der Acylorthoester, bei denen die Spaltung der C-1'-Ester-Bindung schon unter milden Bedingungen erfolgt, eine ausgezeichnete Möglichkeit bieten, die genannten Schwierigkeiten zu umgehen. Das Konzept, eine Verbindung mit Acylorthoesterstruktur als reaktiven "Precurser" zu nutzen, wurde - wie in Kapitel I bereits erwähnt - an offenkettigen und monocyclischen Verbindungen auch von Capon und Grieve [75] zur ^{1}H-NMR-spektroskopischen Verfolgung einer Orthoesterhydrolyse genutzt. Die in der vorliegenden Arbeit untersuchten bicyclischen Zuckerorthoester haben jedoch darüberhinaus den entscheidenden Vorteil, den stereochemischen Verlauf der Hydrolyse beobachtbar zu machen, da resultierende Ester- und Alkoholfunktionen hier an einem (heterocyclischen) Pyranosering fixiert sind.

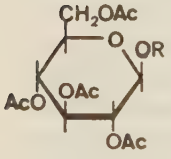
An dieser Stelle ist es notwendig, darauf hinzuweisen, daß sich eine Vielzahl von Publikationen [71-81] mit dem Auftreten und dem Zerfall tetrahedraler Zwischenstufen der Art 32a beschäftigt haben. Sie alle basieren - wie auch die aufgeführten von Kresge und McClelland [81] und von Capon und Grieve [75] - auf kinetische Untersuchungen und erfordern

deshalb in den meisten Fällen zur Durchführung der Messungen wässriges Reaktionsmilieu. Die oftmals sehr drastischen Bedingungen, wie starke Säuren und Basen, exakt eingestellte Pufferlösungen und Ionenstärken usw., ergeben sich nicht zuletzt aus den Anforderungen, die die Methodik kinetischer Untersuchungen [67-69] stellt. Dies sind jedoch nicht die Bedingungen, die etwa im Falle einer Zuckerorthoesterglycosylierung oder bei Koenigs-Knorr-Reaktionen auftreten [1), 16), 29)]. Außerdem geben kinetische Untersuchungen zwar Hinweise auf das Auftreten von Zwischenstufen, letztlich erlauben sie aber kaum Aussagen über die Struktur einer Zwischenstufe. In der vorliegenden Arbeit sollten deshalb keine Geschwindigkeits- oder Gleichgewichtskonstanten von Reaktionen ermittelt werden, sondern es sollte die Hydrolyse unter den Bedingungen untersucht werden, die z.B. bei Koenigs-Knorr-Reaktionen vorliegen. Das Auftreten von Zwischenstufen sollte mit chemischen Methoden nachgewiesen werden, die die eindeutige Strukturbestimmung der Zwischenstufen ermöglichen. Die gezielte Hydrolyse eines Acylorthoesters sollte darüberhinaus dazu genutzt werden, Gesamtzahl und Art aller Hydrolyseprodukte festzustellen, um sie dann in Korrelation setzen zu können zu den bei Koenigs-Knorr-Reaktionen und Orthoesterglycosidsynthesen [1), 16), 29)] zu beobachtenden Nebenprodukten. Daraus sollte abgeleitet werden, ob Zwischenstufen der genannten Art bei diesen wichtigen Reaktionen auftreten und verantwortlich sind für die dabei unerwünschten Nebenprodukte.

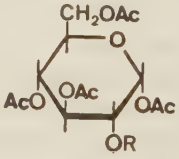
In Vorversuchen wurde festgestellt, daß sich die kristallinen Acylorthoester 27, 69, 71 und 73, die schon bei den Kreuzungsexperimenten eingesetzt wurden, auch hinsichtlich der Hydrolyse prinzipiell gleichartig verhalten. Für die weiteren Untersuchungen wurde deshalb stellvertretend der Acylorthoester 27 verwandt.

Zunächst war es erforderlich eine Analysenmethode zu finden, die es gestattete, - ohne Eingriff in die Reaktionslösung durch Aufarbeitung - die Produktverteilung sowohl

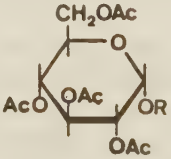
qualitativ als auch quantitativ zu ermitteln. Dies war umso wichtiger, da sich - wie später noch erläutert wird - die entstehenden Hydrolyseprodukte u.U. ineinander umwandeln und deshalb eine exakte Analyse verfälschen können. Da erwartet wurde, daß die Produkte der Hydrolyse neben einer Esterfunktion jeweils eine freie Alkoholfunktion an den C-Atomen 1 und 2 des Pyranoseringes tragen würden, wäre eine direkte ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchung der Reaktionslösungen nur schwierig durchzuführen, da das jeweils als Indikator dienende Signal des Protons am anomeren Kohlenstoff der einzelnen Produkte - z.B. im Falle einer Hydroxylgruppe am C-1-Atom - unter Multipletts anderer Ringprotonen verdeckt liegt. Hier bot sich an, eine Trifluoracetylierung der Hydrolyseprodukte vorzunehmen. Dabei sollte jede freie Alkoholfunktion verestert werden und jedes Dublett eines Protons am C-1-Atom entsprechend eine Tieffeldverschiebung im ^{1}H-NMR-Spektrum erfahren. Um die ^{1}H-NMR-chemischen Verschiebungen und Kopplungskonstanten der in Frage kommenden Protonen zu ermitteln, war es erforderlich, entsprechende Derivate nach in der Literatur beschriebenen Verfahren zu synthetisieren und dann auf einfache Weise in Pyridin d_5 mit Trifluoracetanhydrid umzusetzen. Es wurden deshalb die 1,2-cis und 1,2-trans-konfigurierten Hydroxyzucker 84 bis 87 [27), 114-116)] synthetisiert. Dabei konnte zugleich festgestellt werden, daß sich diese Verbindungen unter den Be-



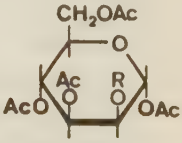
84 und 84a



85 und 85a



86 und 86a



87 und 87a

Verbindung	R
84 - 87	H oder D
84a - 87a	$COCF_3$

dingungen der Trifluoracetylierung nicht anderweitig veränderten.

Die als Indikator dienenden Dubletts der Protonen am C-1-Atom der Pyranosen lagen alle ausreichend voneinander getrennt im Bereich zwischen δ 6 und 7 ppm. Die ^{1}H-NMR-Daten der als Indikator dienenden Protonen, die im Zusammenhang mit der Hydrolyse von 27 von Interesse sind, gehen aus Tabelle VII hervor. Die Kopplungskonstanten ermöglichten die Bestimmung der cis- oder trans-Konfiguration. Zusätzlich war es von großem Vorteil, daß auch in den Spektren der

Tabelle VII Chem. Verschiebungen und Kopplungskonstanten der Protonen am anomeren Kohlenstoff aller in Zusammenhang mit der Hydrolyse des Acylorthoesters 27 wichtigen Produkte in Pyridin d_5

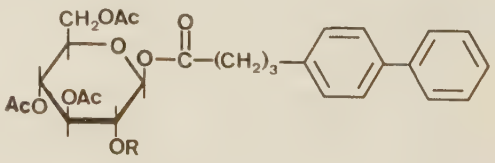
Verbindung	H_1 (ppm)	$J_{1,2}$ (Hz)
84a	6,60	7,70
85a	6,79	3,30
86a	6,91	3,30
87a	6,60	2,00
89a	6,13	7,50
85	6,20	3,00
89	5,82	7,75
68 a)	5,78	7,00

a) entsteht in geringen Mengen durch thermische Umlagerung

nach Abreaktion von 27 trifluoracetylierten Reaktionslösungen in diesem Bereich keine zusätzlichen Signale anderer Substanzen lagen.

Die Hydrolyse von 27 wurde in trockenem Aceton unter Zugabe von äquimolaren Mengen an H_2O bzw. D_2O bei Raumtemperatur durchgeführt. Zumindest durch die beim Zerfall von 27 entstehende Biphenylbuttersäure (pKs ca.4,8) sollte die Hydrolyse unter zunehmend sauren Bedingungen erfolgen. Wenn die Hydrolyse von 27 säurekatalysiert sein sollte, dann würde die Reaktion autokatalytisch ablaufen. Im vorliegenden Lösungsmittel konnten keine absoluten pH-Werte gemessen werden. Jedoch konnte während der Hydrolyse von 27 eine relative pH-Wert-Änderung von 1,6 festgestellt werden. Die Hydrolyse wurde deshalb unter Zugabe von äquimolaren Mengen einer sterisch gehinderten Base (2,6-Lutidin) wiederholt. Nach Abreaktion des Acylorthoesters 27 wurde das Lösungsmittel im Vakuum entfernt und anschließend sofort in Pyridin d_5 trifluoracetyliert. Die ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchung ergab, daß unter "sauren" Bedingungen vor allem die 1,2-cis-Hydroxyzucker 85 und 86 entstanden waren, während bei Zusatz einer Base zusätzlich das 1,2-trans,ß-Derivat 84 vorhanden war. Die Produktverteilungen nach Abreaktion von 27 gehen aus den Tabellen IX und XI hervor. In beiden Fällen war jedoch im Spektrum der trifluoracetylierten Ansätze ein weiteres Dublett (δ:6,13 ppm, $J_{1,2}$:7,5 Hz) erkennbar. Die entstandene Verbindung konnte als 3,4,6-Tri-O-acetyl-1-O-[4-(4-biphenylyl)butyryl]-ß-D-glucopyranose 89 identifiziert werden. Der 1,2-manno-konfigurierte 2-Hydroxyzucker 87 war in keinem Fall entstanden.

	R
89	H bzw. D
89a	$COCF_3$



89 und 89a

Die Hydrolyse von 27 konnte - wie aus Tabelle VII hervorgeht - in Aceton d_6 unter Zugabe von äquimolaren Mengen an D_2O direkt ^{1}H-NMR-spektroskopisch verfolgt werden. Sowohl unter "sauren" als auch unter basischen Bedingungen ließ sich das Verschwinden des Dubletts des Protons am C-1-Atom des Acylorthoesters 27 relativ zum Entstehen des entsprechenden Dubletts (δ6,2 ppm) des 2-Hydroxyzuckers 85 beobachten. Aus dem Integrationsvergleich der beiden Dubletts konnte die Abnahme der Konzentration von 27 mit der Zeit relativ zur Zunahme der Konzentration an 85 bestimmt werden. Dabei zeigte sich, daß die Hydrolyse mit Zusatz von Base wesentlich langsamer ablief als ohne. Während 27 in dem einen Fall schon nach 165 Minuten vollständig abreagiert war, waren in Gegenwart von Base zum gleichen Zeitpunkt noch ca. 65 % an 27 vorhanden. Die genannten Zusammenhänge gehen aus den Tabellen VIII und X hervor. Diagramm II dient der zusätzlichen Verdeutlichung.

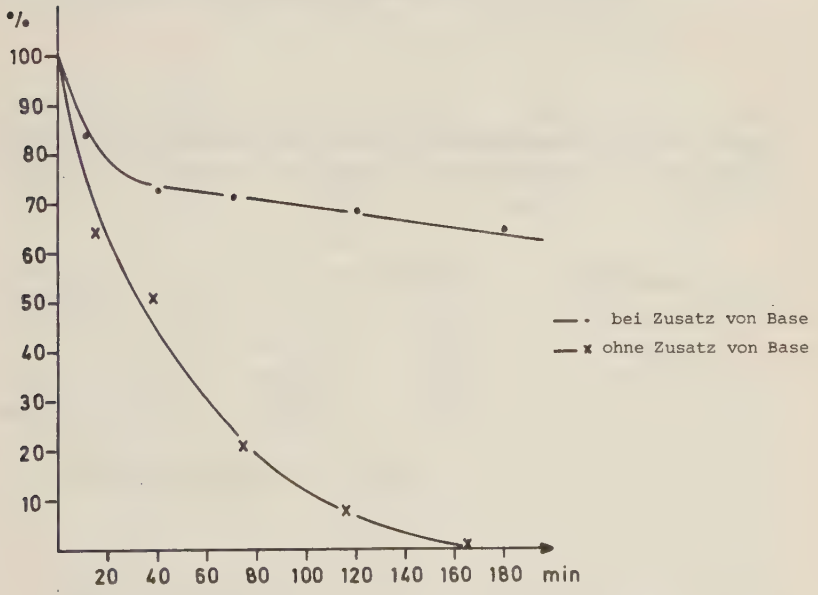


Diagramm II: Hydrolyse des Acylorthoesters 27 mit und ohne Zusatz von 2,6-Lutidin. Aufgetragen sind die zum jeweiligen Zeitpunkt noch vorhandenen Mengen an 27.

Tabelle VIII Hydrolyse von 27 ohne Zusatz von 2,6-Lutidin
Abnahme von 27 relativ zur Zunahme von 85 und 86 [a]

Zeit in Min.	27	85	86
15	63,97	26,90	9,1
38	50,20	21,27	28,5
75	20,80	32,60	46,6
115	7,80	28,80	63,4
165	-	34,00	66,0

a) alle Relativwerte auf 100 normiert

Tabelle IX Hydrolyse von 27 ohne Zusatz von 2,6-Lutidin
Analyse der Hydrolyseprodukte nach Abreaktion von 27[a]

Zeit in Std.	84	85	86	89
2 3/4	9,3	30,6	50,0	10,1
75	18,7	22,7	48,0	10,7

a) alle Relativwerte auf 100 normiert

Tabelle X Beobachtung der Hydrolyse von 27 in Gegenwart von 2,6-Lutidin relativ zum 2-Hydroxyzucker 85 a)

Zeit in Min.	27	85	89
10	83,7	16,3	-
40	72,6	27,4	-
75	71,4	28,3	Spuren
120	68,4	31,6	geringe Mengen
180	64,7	35,3	geringe Mengen
235	44,1	41,2	14,7
300	0	71,4	28,6

a) alle Relativwerte auf 100 normiert

Tabelle XI Verteilung der Hydrolyseprodukte 84-86 bei der Hydrolyse von 27 in Gegenwart von 2,6-Lutidin a)

Zeit in Min.	84	85	86
10	64,1	10,3	25,6
120	36,1	20,2	43,7
mehrere Tage	25,9	16,7	57,4

a) alle Relativwerte auf 100 normiert

Bei der Trifluoracetylierung des Acylorthoesters in trockenem Pyridin d_5 entstand durch direkte trans-Ringöffnung des Dioxolanringes von 27 das Derivat 84a des ß-Hydroxyzuckers 84. Die Derivate 85a und 86a der cis-Hydroxyzucker und 89a (Trifluoracetyl-Derivat der 1-ß-Acylverbindung mit freier Hydroxylgruppe am C-2-Atom der Pyranose) traten dagegen nicht auf. Bei Zugabe von D_2O und unmittelbar folgender Trifluoracetylierung wurde die Bildung aller vier Derivate 84a bis 86a und 89a sichtbar (84a:85a:86a:89a wie 29,5: 12,7:38,0:19,0). Die cis-Hydroxyzucker-Derivate 85a und 86a sowie das Derivat 89a können dabei nicht durch direkten Angriff des Trifluoracetanhydrids entstanden sein, sondern müssen durch Hydrolyse von 27 und anschließende Trifluoracetylierung der Hydroxylgruppen gebildet worden sein. Da in Gegenwart von Wasser das Trifluoracetanhydrid sofort zur starken Säure Trifluoressigsäure hydrolysiert wird, zeigt die Bildung der Derivate 85a, 86a und 89a, daß die Hydrolyse von 27 im stark sauren Bereich sehr schnell verläuft, d.h. die Reaktion ist pH-abhängig.

Gleichzeitig wird aus dem Beispiel deutlich, daß die Trifluoracetylierung der freien Hydroxylgruppe der Hydroxyzucker außerordentlich rasch verläuft. Die ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchung kann also unmittelbar nach Zugabe des Trifluoracetanhydrids erfolgen.

Da in Abwesenheit von Wasser durch direkten Angriff des Trifluoracetanhydrids auf den Acylorthoester lediglich das trifluoracetylierte Derivat des 1,2-trans,ß-Hydroxyzuckers 84a entsteht, eröffnete dies die Möglichkeit, zumindest im Falle der "sauren" Hydrolyse die Reaktion hinsichtlich der Entstehung der cis-Hydroxyzucker 85 und 86 zu verfolgen. Dazu wurde die Hydrolyse, wie beschrieben, durchgeführt. Zu den verschiedenen Zeitpunkten wurden Proben entnommen und ^{1}H-NMR-spektroskopisch vermessen. Durch Integrationsvergleich der H_1-Dubletts wurde das Verhältnis des 2-Hydroxyzuckers 85 zum Acylorthoester 27 bestimmt. Unmittelbar nach dieser Messung wurde die Probe über Molekularsieb gegeben

und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Diese Operation dauerte ca. 1 bis 2 Minuten. Danach wurde in Pyridin d_5 trifluoracetyliert und erneut ^{1}H-NMR-spektroskopisch vermessen. Der zum jeweiligen Zeitpunkt noch nicht abreagierte Acylorthoester 27 wurde durch direkten Angriff des Trifluoracetanhydrids zum 1,2-trans,ß-Derivat 84a, während die bei der Hydrolyse entstandenen cis-Hydroxyzucker 85 und 86 trifluoracetyliert wurden und als 85a und 86a durch Integrationsvergleich analysiert werden konnten. Aus der Korrelation der beiden Verhältnisse von 85 zu 27 und von 85 zu 86 ließ sich ein angenähert genaues Bild des Ablaufs der Hydrolyse von 27 hinsichtlich der beiden entstehenden cis-Hydroxyzucker erhalten. Die gleichzeitige Bildung von 89 wurde dabei berücksichtigt. In Tabelle VIII ist die Abnahme der Konzentration von 27 relativ zu der Zunahme der Konzentrationen an 2-Hydroxyzucker 85 und 1-Hydroxyzucker 86 aufgeführt. Aus diesen Werten wurde auch hier zur Verdeutlichung das Diagramm III erstellt.

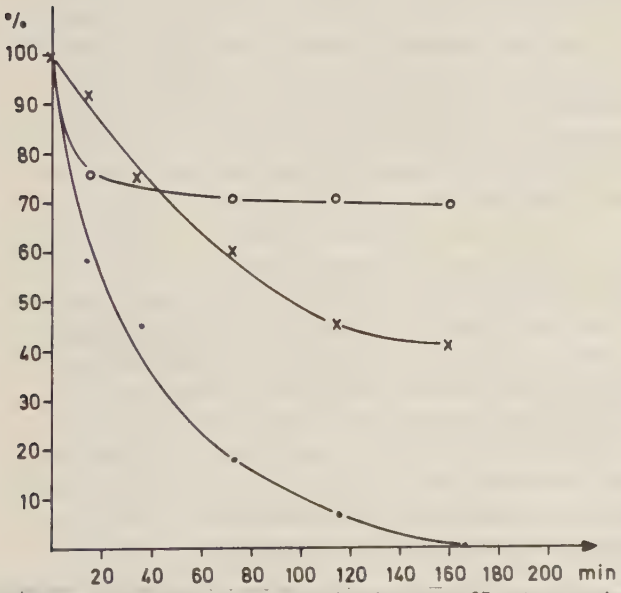


Diagramm III: Hydrolyse des Acylorthoesters 27 unter zunehmend sauren Bedingungen. Aufgetragen ist die Gesamtabnahme der Menge von 27 mit der Zeit(— ·). Zusätzlich wird gezeigt, wie sich diese Abnahme der Menge von 27 auf die entstehenden cis-Hydroxyzucker 85(— o) und 86(— x) verteilt.

Es zeigt die Gesamtabnahme der Konzentration von 27 hinsichtlich des Entstehens aller drei Hydrolyseprodukte 85 , 86 und 89. Zusätzlich sind Kurven eingezeichnet, die jeweils den Anteil von 27 zeigen, der zum 2-Hydroxyzucker 85 und zum 1-Hydroxyzucker 86 abreagiert. Daraus wird ersichtlich, daß zu Beginn der Hydrolyse die Abnahme der Konzentration von 27 hauptsächlich bestimmt wird durch die Bildung des 2-Hydroxyzuckers 85. Erst nach einiger Zeit überwiegt der 1-Hydroxyzucker 86. Da infolge der Zunahme der Konzentration an Biphenylbuttersäure die Lösung ständig saurer werden sollte, kann daraus geschlossen werden, daß offensichtlich während der Hydrolyse unter den genannten Bedingungen in Abhängigkeit vom pH-Wert ein Wechsel im produktbestimmenden Schritt der Hydrolyse eintritt. Die Werte der Tabelle VIII wurden in Korrelation gesetzt zu der gleichzeitig beobachteten Änderung des pH-Wertes und daraus Diagramm IV gezeichnet, das die angeführten Zusammenhänge bestätigt.

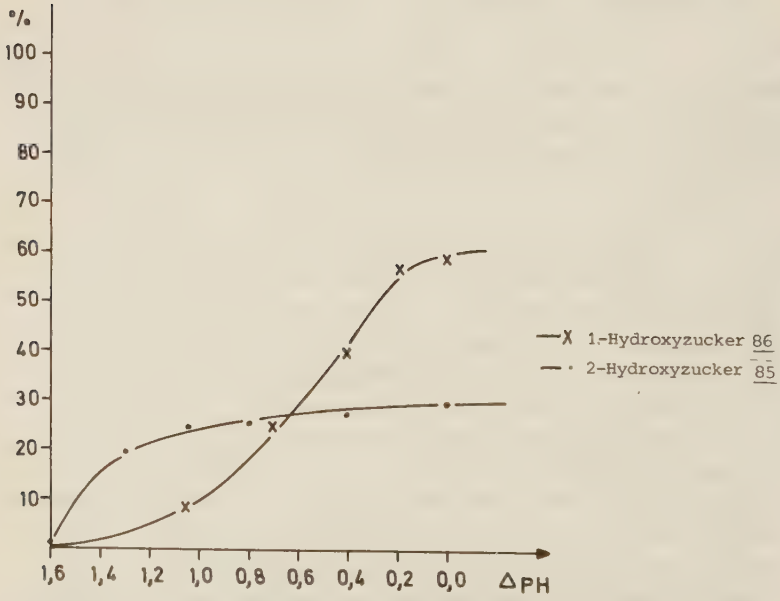


Diagramm IV: zum Entstehen der cis-Hydroxyzucker 85 und 86 in Abhängigkeit von der bei der unter zunehmend sauren Bedingungen verlaufenden Hydrolyse des Acylorthoesters 27 zu beobachtenden pH-Wert-Änderung

Es muß betont werden, daß die Messungen, infolge der Zeit, die zum Behandeln der zu verschiedenen Zeiten entnommenen Proben nötig war und infolge der Schwierigkeiten exakter Integrationsvergleiche aus ^{1}H-NMR-Spektren komplexer Reaktionsgemische, nur halbquantitativen Charakter haben. Die Diagramme sollten deshalb nicht dazu dienen, quantitativ auswertbare Reaktionsverläufe darzustellen. Ziel dieser Untersuchungen war es lediglich, Zahl und Art der Hydrolyseprodukte festzustellen und ein qualitatives Bild der komplexen Zusammenhänge zu bekommen. Darüberhinaus sollten die Untersuchungen dazu dienen, Hinweise auf die günstigsten Bedingungen hinsichtlich der Möglichkeit, auftretende Zwischenstufen abfangen zu können, zu erlangen. Bevor jedoch darauf näher eingegangen werden soll, muß ein weiterer Aspekt berücksichtigt werden.

Aus der Literatur ist bekannt [16), 46)], daß bei acetylierten Zuckern mit freien Hydroxyl-Gruppen vor allem in einer der Positionen 1 oder 2 des Pyranoseringes unter bestimmten Reaktionsbedingungen intramolekulare Acetylwanderungen auftreten können. Außerdem kann bei Vorhandensein einer freien Hydroxylgruppe am anomeren Kohlenstoffatom durch Mutarotation [35)] eine Konfigurationsumkehr eintreten [46)]. Es mußte deshalb sichergestellt werden, daß die bei der Hydrolyse von 27 gefundene Produktverteilung nicht durch solche Phänomene überlagert und damit Zahl und Verteilung der Produkte nur vorgetäuscht wird. Wie wichtig dies ist, soll ein Beispiel verdeutlichen. So könnte z.B. durch direkte Hydrolyse von 27 lediglich der 2-Hydroxyzucker 85 entstanden sein, der unmittelbar nach Bildung eine Acetylumlagerung erfährt, wobei das 1-Hydroxy-Derivat 86 entstehen würde, das infolge einer Mutarotation unter Konfigurationsumkehr das ß-Derivat 84 ergeben würde. Auf gleiche Weise ließe sich ausgehend von jedem einzelnen der Hydrolyseprodukte 84 - 86 argumentieren. Um dies festzustellen, wurden die synthetisierten Produkte 84 und 85 über längere Zeit genau den Bedingungen ausgesetzt, die

bei der "sauren" bzw. der basischen Hydrolyse von 27 herrschten, d.h. Lösungen von 84 bzw. 85 in trockenen Aceton unter Zusatz äquimolarer Mengen an D_2O und Biphenylbuttersäure oder 2,6-Lutidin und Biphenylbuttersäure. Zu verschiedenen Zeiten wurden Proben entnommen und wie beschrieben analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle XII aufgeführt. Es trat im Zeitraum der Hydrolyse von 27 keine merkliche Acetylwanderung vom 2-Hydroxyzucker 85 zum cis-α-Hydroxyzucker 86 auf, während die Mutarotation des trans,ß-Hydroxyzuckers 84 sowohl im schwach sauren - als auch im basischen Milieu jeweils erheblich war. Erst nach mehreren Tagen war offensichtlich auch eine geringe Menge an 85 zu 86 umgelagert (Tabelle IX und X). Die Acetylwanderung trat nur in einer Richtung auf. Dies stimmt mit Angaben in der Literatur [46), 65)] überein. Das Gleichgewicht zwischen den anomeren Zuckern 84 und 86 stellte sich von der Seite des α-Hydroxyzuckers 86 langsamer ein als umgekehrt. Die Mutarotation verlief unter basischen Bedingungen langsamer als unter schwach sauren.

Unter Berücksichtigung dieser Tatbestände wird deutlich, daß die geringe Menge von ca. 9 % an trans,ß-Hydroxyzucker 84 unmittelbar nach Beendigung der "sauren" Hydrolyse wohl durch Mutarotation aus dem cis,α-Hydroxyzucker 86 entstanden war. Daraus leitet sich die Aussage ab, daß 84 kein direkt entstehendes Produkt der Hydrolyse von 27 ist.

Die Untersuchung der Hydrolyse des Acylorthoesters 27 unter Zusatz von Base (Tabelle XI) zeigte nach 10 Minuten bereits eine erheblich größere Menge an cis-1-Hydroxyzucker 86 als an cis-2-Hydroxyzucker 85. Dies ist umgekehrt, als im Falle der "sauren" Hydrolyse (Tabelle X) beobachtet, wo zumgleichen Zeitpunkt vorwiegend 85 entstanden war. Daraus lassen sich verschiedene Schlüsse ziehen, die mit den vorliegenden Untersuchungen nicht unterscheidbar sind. Einmal könnte unter basischen Bedingungen die Bildung von cis-α-Hydroxyzucker 86 von Anfang an bevorzugt sein. Dies würde mit Beobachtungen von Dick [65)] übereinstimmen, der

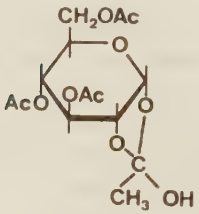
Tabelle XII Verhalten der aus 27 entstehenden Hydrolyseprodukte 84 und 85 unter den Reaktionsbedingungen der "sauren" und basischen Hydrolyse in Aceton [a]

Verbindung	Zeit in Std.	Zusatz	84	85	86
84	3/4	Biphenylbuttersäure[b]	67,7	-	32,3
84	2 1/2	Biphenylbuttersäure[b]	48,5	-	51,5
84	2 3/4	2,6-Lutidin	73,5	-	26,5
84	20	2,6-Lutidin	36,0	-	64,0
85	5	Biphenylbuttersäure[b]	-	100	-
85	5	2,6-Lutidin	-	100	-
85	1/4	1 Tropfen konz. H_2SO_4	-	95	5,0

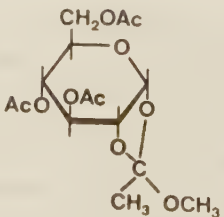
a) alle Relativwerte auf 100 normiert
b) gemeint ist die 4-(4-Biphenylyl)buttersäure, die im Text verkürzt als Biphenylbuttersäure bezeichnet wird

die Hydrolyse von 1,2-trans,ß-Zuckerchloriden unter verschiedenen Bedingungen u.a. auch in Aceton + Pyridin untersuchte. Andererseits wäre es möglich, daß, infolge der geringeren Reaktionsgeschwindigkeit der Hydrolyse in Gegenwart von 2,6-Lutidin, die Bildung des trans,ß-Hydroxyzuckers 84 als Konkurrenzreaktion auftritt. Wie erwähnt, entsteht durch direkten Angriff von Trifluoracetanhydrid auf den Acylorthoester 27 auch in Abwesenheit von Wasser das Derivat 84a, so daß die Unterscheidung, ob 84 auch ein Hydrolyseprodukt von 27 ist nicht getroffen werden konnte, solange noch 27 vorhanden war. Ein höherer Anteil von 84 auch nach Abreaktion von 27 spricht jedoch dafür. Da gleichzeitig Mutarotation von 84 zum anomeren Derivat 86 stattfindet, könnte dann ein Teil 1,2-cis-α-Hydroxyzucker 86 auch auf diesem Wege entstanden sein. Das Ergebnis hinsichtlich des Auftretens von 86 sollte, infolge der stark verlangsamten Mutarotation im basischen Milieu, nur unwesentlich verfälscht sein.

Die Untersuchungen haben gezeigt, daß die Hydrolyse des Acylorthoesters 27 zumindest unter schwach sauren Bedingungen spezifisch (einmal abgesehen von 89) die cis-Hydroxyzucker 85 und 86 ergibt. Dies ist aber nur zu erklären, wenn als produktbestimmende Zwischenstufe der saure Orthoester 90 auftritt. 90 wurde von zahlreichen Autoren [1), 117), 119)] zur Erklärung ihrer Beobachtungen als Zwi-



90



91a

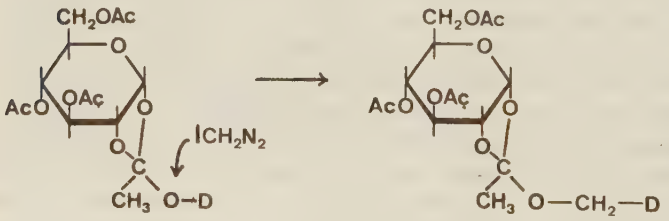
schenstufe postuliert, ohne daß es bis heute gelungen wäre, außer durch Analyse von Endprodukten, irgendwelche Hinweise auf seine Existenz zu bekommen. 90 entspricht formal dem

in Schema XIV aufgeführten Hemiorthoester 32a, dem Guthrie [68] eine außerordentlich geringe Lebensdauer zuweist, während Kresge und McClelland [81] und Capon und Grieve [75] kinetische oder spektroskopische Hinweise auf sein Auftreten bei Orthoesterhydrolysen haben wollen. Da einiges dafür spricht, daß ein bicyclischer Hemiorthoester 90 eine zumindest etwas höhere Lebensdauer haben sollte als ein offenkettiger (32a)[76), 80], sollte dies die Chance eröffnen, durch eine geeignete schnelle Abfangreaktion, 90 zu erfassen. Voraussetzung dafür wäre eine ausreichende Anreicherung von 90 in der Hydrolysereaktionslösung, d.h. es müßte bei Bedingungen gearbeitet werden, bei denen die Abreaktion der Zwischenstufe hinsichtlich des Zerfalls in die Endprodukte gering ist. Zum Abfangen des sauren Orthoesters 90 sollte der sehr schnell verlaufende Einschub des Diazomethans in die O-H-Bindung der Zwischenstufe 90 geeignet sein, wobei der Methylorthoester 91a entstehen würde, der allerdings unter sauren Bedingungen sofort wieder zerfallen und ebenfalls Hydrolyseprodukte wie trans,ß-Hydroxyzucker 85 und cis-α-Hydroxyzucker 86 ergeben würde. Nach den vorstehenden Untersuchungen läßt sich die C-1'-Ester-Bindung des Acylorthoesters 27 auch unter basischen Bedingungen leicht spalten. Die Hydrolyse hinsichtlich des Auftretens von 85 und 86 verläuft jedoch viel langsamer als im schwach sauren Bereich. Gleichzeitig beweist das Auftreten der cis-Hydroxyzucker 85 und 86, daß auch bei Zusatz von Base die gleiche Zwischenstufe für die Endprodukte der Hydrolyse verantwortlich ist, wie im Fall der "sauren" Hydrolyse. Sollte also der Zerfall des sauren Orthoesters 90 im basischen Milieu verlangsamt sein, so müßte es möglich sein, die Zwischenstufe abzufangen. Von Vorteil wäre dann, daß unter den Bedingungen der Methylorthoester 91a weitgehend stabil ist.

Die Hydrolyse des Acylorthoesters 27 wurde deshalb in wasserfreiem Aceton unter Zugabe äquimolarer Mengen an Wasser und 2,6-Lutidin durchgeführt. Die Lösung wurde überschichtet mit einer konzentrierten etherischen Diazomethanlösung.

In zahlreichen Versuchen wurden die geeigneten Bedingungen hinsichtlich der Temperatur und des Abbrechens der Hydrolyse erarbeitet. Bei 10-15°C wurde die Mischung 4 Stunden lang intensiv gerührt. Anschließend wurde hochaktives Molekularsieb 4 Å hinzugegeben, um die Hydrolyse zu stoppen und um bei der notwendigen säulenchromatographischen Aufarbeitung eine hydrolytische Spaltung von 91a zu verhindern. Zum Zeitpunkt des Abbrechens der Hydrolyse war noch nicht alles 27 abreagiert. Die Aufarbeitung erfolgte über eine Säule, die mit Ammoniak präpariertes Kieselgel enthielt (siehe experimenteller Teil). Dabei wurden rund 20 % des Methylorthoesters 91a erhalten. Unberücksichtigt bleiben dabei Überschneidungsfraktionen mit dem Acylorthoester 27 und dem Ethylorthoester 92.

Die Wiederholung des Versuchs mit D_2O zeigte den Einschub des Diazomethans in die O-D-Bindung und sicherte ab, daß der saure Orthoester 90 und das deuterierte Derivat 90a nicht auf anderen Wegen entstanden sein konnten.



90a 91b

Schema XV

Die physikalischen und spektroskopischen Daten des Methylorthoesters 91a sind in Übereinstimmung mit denen der Literatur. Sie stimmen darüberhinaus mit denen des deuterierten Methylorthoesters 91b überein. Der Einschub in die O-D-Bindung des sauren Orthoesters 90a ergibt sich aus der wesentlichen Verkleinerung des Signals der $O-CH_2-D$-Gruppe im ^1H-NMR-

Tabelle XIII ^{1}H-NMR-spektroskopische chemische Verschiebungen der Derivate 91 und 92

XI a: Chem. Verschiebung δ der Protonen am Pyranosering [46]

Derivat	H_1	H_2	H_3	H_4	H_5	H_6
91	5,68 d	4,28 dd	5,11 t	4,86 dd	3,90 dd	4,18 d
92	5,64 d	4,28 dd	5,12 t	4,82 dd	3,89 dd	4,13 d

XI b: Chem. Verschiebung δ der Protonen der Gruppen am Dioxolanring

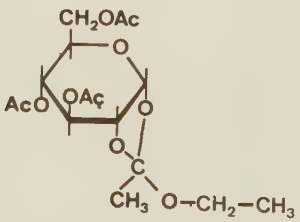
Derivat	OCH_3 endo bzw. $O-\underline{CH_2}-CH_3$ endo	OCH_3 (OCH_2-D) exo bzw. $O-\underline{CH_2}-CH_3$ exo	CH_3 exo	CH_3 endo	$O-\underline{CH_2}-CH_3$
91	3,42 S	3,25 S	1,59 S	1,52 S	-
92	verdeckt	3,46 S	1,69 S	1,55 S	1,11

Die Zuordnung erfolgte in Analogie zu den Spektren der Acylorthoester und nach Lemieux [46]

d = Dublett, dd = Doppeldublett, t = Triplett, S = Singulett

Spektrum im Vergleich zum scharfen OCH_3-Signal von 91a. Der Vergleich mit einer auf anderem Wege synthetisierten authentischen Probe von 91a zeigt, daß in beiden Fällen eine Bevorzugung der exo-Konfiguration der OCH_3-Gruppe vorhanden ist (ca. 5:1 zugunsten von exo). Die ^{1}H-NMR-spektroskopischen Verschiebungen sind in Tabelle XIII im Vergleich mit Daten der Literatur angegeben. Die Diederwinkel von 91 (a und b) zwischen H_2/H_3 und H_4/H_5 sind in ähnlicher Größenordnung [46], wie im Fall der Acylorthoester. Das weist auch hier auf eine abgeflachte Skew-Boat-Form [108] hin. Daraus kann geschlossen werden, daß der saure Orthoester 90 (und 90a) ebenfalls in der gleichen Konformation vorliegt. Eine konformative Änderung bei der Bildung von 90 bzw. dem deuterierten Derivat aus 27 ist also nicht erforderlich.

Eine weitere Fraktion der säulenchromatographischen Auftrennung des Abfangexperiments - und zwar der Hydrolyse mit D_2O - enthielt, zunächst überraschend, den Ethylorthoester 92. Dieser kann nur aus einer Etherspaltung des Lösungsmittels Diethylether durch eine hochreaktive kationische Spezies, die während der Hydrolyse von 27 auftritt, entstanden sein. Dieses Kation kann - und das folgt aus der Bildung von 92 - nur die Struktur eines Dioxolanyliumions 20 haben. In der Tat läßt sich Ether durch den Acylorthoester spalten. Ähnliche Beobachtungen hatten schon Wulff und Schröder [60] und W. Schmidt in seiner Dissertation [103] mitgeteilt. Allerdings fanden

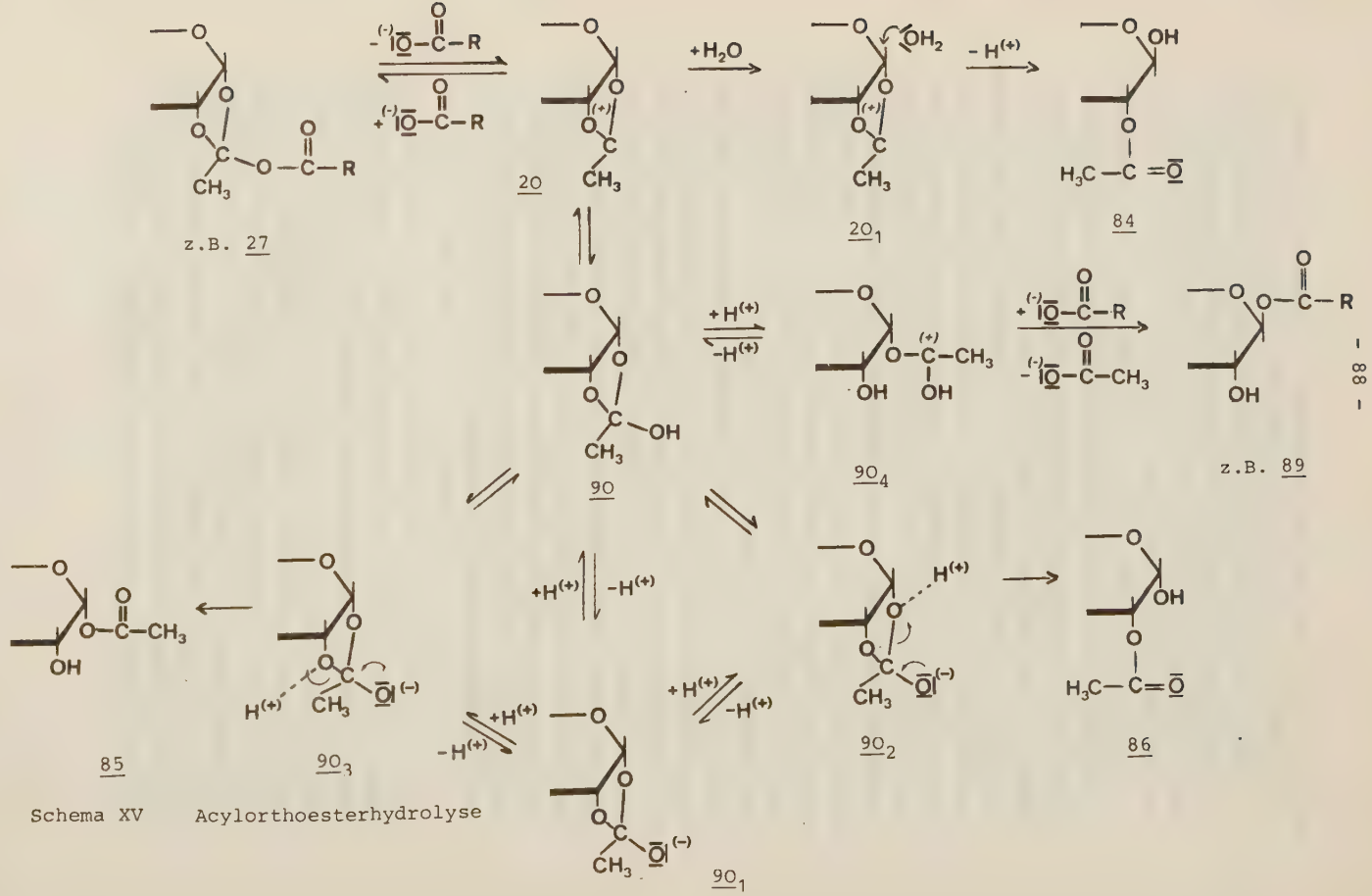


92

Wulff und Schröder nur wenige Prozent Orthoester nach tagelangem Rühren von 27 (ohne Zugabe von Wasser) mit Di-n-propylether. Das Entstehen von 92 beweist damit das Auftreten des Dioxolanyliumkations 20, das, um die Etherspaltung zu bewirken, unter den gewählten Bedingungen ebenfalls eine erhebliche Lebensdauer haben muß.

Um die komplexen Zusammenhänge der Hydrolyse des Acylorthoesters zusammenzufassen, wurde zur Übersicht Schema XV aufgestellt, das zum Abschluß hier kurz kommentiert werden soll. Die Hydrolyse des Acylorthoesters 27 verläuft sowohl im schwach sauren als auch im basischen Milieu dreistufig. Zunächst bildet sich das Dioxolanyliumion 20. Zumindest im basischen Milieu hat es eine erhebliche Lebensdauer. Der zweite Schritt besteht in der Anlagerung des Wassers an das am stärksten (dies wird belegt durch in der Literatur zugängliche Ladungsdichteverteilungsberechnungen nach MO-Modellen [120), 122)]) positivierte Kohlenstoff des durch Mesomerie stabilisierten Dioxolanyliumkations 20, nämlich an das C-1'-Atom. Die Zwischenstufen 20 und 90 sind dieselben, die auch bei der Hydrolyse von Zukkerorthoestern (z.B. 21) diskutiert werden. Die Hydrolyse von 27 ist damit auch ein Modell für die Orthoesterhydrolyse. Der entscheidende Vorteil der milden Bindungsspaltung der C_1,-Ester-Bindung von 27 gestattet es jedoch, Bedingungen zu wählen, bei denen eine zu schnelle Abreaktion der Zwischenstufen eingeschränkt werden kann, wodurch ausreichende Anreicherungen der Zwischenstufen in der Reaktionslösung und damit die Abfangreaktionen ermöglicht werden.

Der Zerfall des im zweiten Schritt gebildeten sauren Orthoesters 90 ist sowohl in der basischen als auch in der schwach sauren Lösung produktbestimmend. Kennzeichen dieses Zerfalls von 90 in einen Ester und einen Alkohol, die im vorliegenden Fall an einem Pyranosering fixiert sind, womit auch der stereochemische Ablauf verfolgbar wird, ist die cis-Ringöffnung des Dioxolanringes, die zu den cis-Hydroxyzuckern 85 und 86 führt. Lediglich im Basischen kann als zusätzliche Konkurrenzreaktion die Bildung des trans,ß-Hydroxyzuckers beobachtet werden, die eine Folge der dort relativ langen Lebensdauer von 20 sein



Schema XV Acylorthoesterhydrolyse

sollte und durch trans-ringöffnenden Angriff auf 20 (Weg 20 → 20_1 → 84) entstanden sein könnte.

Die Hydrolyse des Acylorthoesters 27 verläuft ohne Zusatz von Base unter zunehmend sauren Bedingungen. Allerdings ist die insgesamt auftretende pH-Wert-Änderung gering. Es liegen damit ähnliche Bedingungen vor, wie z.B. bei Koenigs-Knorr-Reaktionen mit Ag_2CO_3, bei denen geringe Mengen an Kohlensäure auftreten. Dabei entsteht zunächst vorwiegend das 2-Hydroxy-Derivat 85, während nach einiger Zeit die Abnahme der Konzentration von 27 im wesentlichen nur noch durch die Bildung des cis,α-Hydroxyzuckers 86 bestimmt wird. Es findet damit während der Hydrolyse unter zunehmend schwach sauren Bedingungen ein Wechsel im produktbestimmenden Schritt der Hydrolyse statt. In Gegenwart von Base ist die Bildung von 86 von Anfang an vorherrschend. Nach Abreaktion des Acylorthoesters 27 wird in beiden Fällen ein mindestens doppelt so hoher Anteil an cis,α-Hydroxyzucker 86 im Vergleich zum 2-Hydroxyzucker 85 gefunden.

Stereoelektronische Theorien [101], die besagen, daß die Ringöffnung von cyclischen Orthoestern aus ausgezeichneten Konformationen heraus erfolgt, bei denen jeweils die freien Elektronenpaare der anderen Sauerstoffe antiperiplanar zu der zu öffnenden Bindung stehen, lassen im Fall des sauren Orthoesters 90 - wie Studien am Modell unter Zugrundelegung der Skew-Boat-Form ergaben - keine eindeutige Bevorzugung der einen oder der anderen Ringöffnung erkennen [117].

In Analogie zu den für die Orthoesterglycosylierung herrschenden Theorien kann angenommen werden, daß zur Bindungsöffnung die Anlagerung eines Elekrophils - im vorliegenden Fall eines Protons - an die nach MO-Berechnungen [120), 122] mit hoher Ladungsdichte versehenen Ringsauerstoffe erforderlich ist. Angriff des Protons an das die größte Ladungsdichte tragende Sauerstoff zwischen den Kohlenstoffatomen 1' und 2 (90_3) würde dann zum 2-Hydroxyzucker 85 führen. Entsprechend ergäbe die Anlagerung eines Protons an das andere Ringsauerstoff des Dioxolanringes (90_2) das 1-Hydroxyderivat 86. Nach Schroeder et al [121] ist selbst in stark sauren Lösungen mit einem gewissen Anteil an dissoziierter Form 90_1 des sauren Orthoesters zu

rechnen. Folgt man diesen Überlegungen, so sollte im basischen Reaktionsmilieu der saure Orthoester 90 weitgehend in dissoziierter Form 90_1 vorliegen. Da in diesem Fall keine Protonen zur Verfügung stehen, ließe sich damit die längere Lebensdauer des sauren Orthoesters unter diesen Bedingungen erklären. In saurer Lösung sind Protonen nicht nur von "außen" verfügbar, sondern hier wäre auch eine intramolekulare Protonenwanderung von der Hydroxylgruppe von 90 zu einem Ringsauerstoff denkbar. Die Frage, inwieweit dabei ein Ringsauerstoff bevorzugt ist, oder ob die Konfigurationsisomeren (exo/endo) des sauren Orthoesters unterschiedliche Ringöffnungen favorisieren, soll hier lediglich zur Diskussion gestellt werden.

Das Auftreten der 1-ß-Acylverbindung mit einer freien Hydroxylgruppe am C-2-Atom 89 bei der Hydrolyse des Acylorthoesters 27 ist offensichtlich sowohl unter schwach sauren als auch unter basischen Bedingungen verbunden mit dem des 2-Hydroxyzuckers 85. In beiden Fällen betrug das Verhältnis zwischen 85 und 89 nach Abreaktion von 27 3:1. Auch bei Orthoesterglycosylierungen wurden verschiedentlich Glycoside mit freier Hydroxylgruppe am C-2-Atom als Nebenprodukte beobachtet [118]. Zusätzlich wurde dann immer eine Acetylierung des zugesetzten Alkohols gefunden. Nach Lemieux [119] ist dafür das Kation 90_4 verantwortlich. Dies kann nach Zerfall in ein Glycosylkation sowohl in ß- als auch in α-Stellung substituiert werden. Deshalb wurden bei Orthoesterglycosylierungen immer beide Isomere gefunden. Im Gegensatz dazu tritt bei der Hydrolyse des Acylorthoesters 27 nur die ß-konfigurierte Verbindung auf. Es ist anzunehmen, daß der Angriff des Acylrestes (des Acylorthoesters) bereits auf der Stufe des Kations 90_4 erfolgt. Die Bildung von 89 beweist erneut die starke nukleophile Aktivierung des Acylrestes im tetrahedralen Verbindungstyp Acylorthoester, die sich hier sogar darin zeigt, daß die Acetylgruppe durch die "normalerweise" eher schwächer nukleophile 4-(4-Biphenylyl)buttersäuregruppe verdrängt wird.

Die Ergebnisse zeigen, daß saure Orthoester in Abhängigkeit von strukturellen Eigenschaften und von gegebenen Reaktionsbedingungen sehr selektiv reagieren.

Die vorstehende Untersuchung hat die Eignung des Acyl-orthoesters gezeigt, als leicht spaltbare Vorstufe den Nachweis reaktiver Zwischenstufen zu ermöglichen. Es wird allgemein [1), 16), 58)] angenommen, daß die gleichen Zwischenstufen, Acyloxoniumion 20 und saurer Orthoester 90, auch bei "normalen" Orthoesterglycosylierungen oder auch bei Koenigs-Knorr-Reaktionen auftreten und für die dabei unerwünschten Hydrolysenebenprodukte verantwortlich sind. Aus dem Methylorthoester 91 entstanden bei der Hydrolyse unter schwach sauren Bedingungen ebenfalls die Hydrolyseprodukte 85 und 86 (cis-Hydroxyzucker), wie die Produktanalyse mit Hilfe der Trifluoracetylierung ergab. Eine genaue Produktanalyse der Nebenprodukte einer Koenigs-Knorr-Reaktion sollte damit ebenfalls möglich sein. Dies könnte Aufschluß darüber geben, ob der saure Orthoester auch hierbei intermediär auftritt.

Es wurde zunächst Acetobromglucose in wasserfreiem Ether in Gegenwart von Ag_2CO_3 und Isopropanol jedoch unter Zusatz eines Trockenmittels bei Raumtemperatur umgesetzt. Nach Abreaktion wurde noch einige Zeit weitergerührt. Anschließend wurde der Ansatz unter Aufrechterhaltung inerter Bedingungen filtriert und nach Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum in Pyridin d_5 trifluoracetyliert. Die ^{1}H-NMR-spektroskopische Vermessung ergab die in Tabelle XIV angegebene Produktverteilung der Hydroxyzucker 84 - 86. Auch hier war es erforderlich, die einzelnen Hydroxyzucker unter analogen Bedingungen zu testen, um herauszufinden, ob Acetylwanderungen und Mutarotationen auftreten können. Die Derivate 84 - 86 (im Falle des cis,α-Hydroxyzuckers 86 wurde ein durch Equilibrierung von 84 genau eingestelltes Gleichgewicht zwischen dem trans,ß-Hydroxyzuckern 84 und 86 verwendet, da es nur schwierig gelingt 84 absolut frei von Verunreinigungen an 2-Hydroxyzucker 85 zu synthetisieren) wurden Koenigs-Knorr analogen Reaktionsbedingungen ausgesetzt, d.h. sie wurden jeweils in abs. Ether gelöst, Silbercarbonat und Isopropylbromid hinzugesetzt und insgesamt 8 Stunden gerührt. Dabei konnte in geringen Mengen

Tabelle XIV: Zum Auftreten der Hydrolyseprodukte 84 - 86 bei Koenigs-Knorr-Reaktionen mit Silbercarbonat

Art der Reaktion	Zeit (Std.)	84 %	85 %	86 %	86/84	86/85	84/85
KK mit H_2O	3	46,0	10,4	43,8	0,95	4,2	4,4
KK mit H_2O	8	29,5	7,9	62,7	2,13	7,94	3,7
KK mit Isopropanol	8	17,3	23,9	58,8	3,4	2,5	0,7
Sim. KK mit 84	8	26,0	-	73,9	2,9	-	-
Sim. KK mit 85	8	7,0	26,9	66,1	9,4	2,5	0,3
eingesetztes Gleichgewicht 86/84	-	25,9	-	74,1	2,9	-	-
Sim. KK mit dem Gleichgewicht zwischen 86 u. 84	8	25,9		74,1	2,9		

KK = Koenigs-Knorr-Reaktion
Sim = Simulation der Koenigs-Knorr-Reaktionsbedingungen

die Bildung von Silberbromid festgestellt werden. Die Gegenwart eines heterogenen Silbersalzes und eine geringe Bildung von Kohlensäure - Bedingungen wie sie ähnlich bei Koenigs-Knorr-Reaktionen vorliegen - war damit gegeben. Wie erwartet trat eine recht schnelle Mutarotation der anomeren 1-Hydroxyzucker von 84 zu 86 auf. Das Gleichgewicht stellte sich auch hier von der Seite des trans,ß-Hydroxyzuckers 84 aus schneller ein als von dem cis-Derivat 86 ausgehend. Im Gleichgewicht betrug das Verhältnis von 84 zu 86 ca. 74:26 (Quotient in Tabelle XIV : 2,9). Genau dieses Verhältnis wurde auch im Falle der Koenigs-Knorr-Reaktion mit Isopropanol gefunden. Der 2-Hydroxyzucker 85 lagerte sich durch Acetylwanderung in 8 Stunden zu rund 73 % in 86 um. Der umgekehrte Weg wurde auch hier nicht gefunden. Der Quotient in Tabelle XIV zwischen der Produktverteilung von 86 zu 85 betrug 2,5. Das gleiche Verhältnis zwischen 86 und 85 trat auch bei der Koenigs-Knorr-Reaktion mit Alkohol auf. Daraus muß geschlossen werden, daß der Anteil des 2-Hydroxyzuckers 85, der durch direkte Hydrolyse bei der Koenigs-Knorr-Reaktion entsteht, wesentlich höher war, als nach 8 Stunden bei dem entsprechenden Experiment beobachtet werden konnte. Der gefundene Anteil an cis-α-Hydroxyzucker 86, der unter den Bedingungen das thermodynamisch stabilste Produkt ist, kann sich sowohl durch Acetylwanderung von 85 als auch durch Mutarotation aus trans,ß-Hydroxyzucker 84 erhöhen [66].

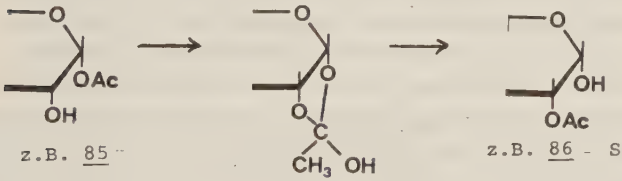
Bei der Koenigs-Knorr-Reaktion mit Alkohol unter Ausschluß von Feuchtigkeit wird Wasser erst sukzessive durch Zerfall aus der gebildeten Kohlensäure freigesetzt. Hauptnukleophil bleibt der stark überschüssige Alkohol. Um die Produktverteilung festzustellen, wenn kein Alkohol vorhanden ist, sondern Wasser in äquimolaren Mengen zugesetzt wird, wurden entsprechende Koenigs-Knorr-Reaktionen mit Wasser durchgeführt. Sie sind ebenfalls in Tabelle XIV aufgeführt. Die Probenentnahme nach drei Stunden ergab bei der Analyse einen hohen Anteil an 1,2-trans-Hydroxyzucker 84 von 46 %.

Nach acht Stunden, also lange nach Abreaktion des Zuckerhalogenids, waren nur noch 29,5 % 84 vorhanden. Sowohl durch Mutarotation als auch durch Acetylwanderung aus dem 2-Hydroxyzucker 85 war der Anteil an cis,α-Hydroxyzucker 86 stark erhöht worden. Vergleicht man dieses Ergebnis mit der Glycosylierungsreaktion in Gegenwart von Isopropanol und berücksichtigt man die relativ rasche Gleichgewichtseinstellung von 84 zu 86, so wird deutlich, daß der Hauptanteil bei der Abreaktion des Zuckerhalogenids mit Wasser und Ag_2CO_3 das trans,ß-Hydroxy-Derivat 84 ist. Die Reaktion mit Isopropanol zeigt deutlich, daß das Gleichgewicht zwischen 84 und dem cis,α-Hydroxyzucker 86 noch nicht erreicht ist, sondern es ist mehr 86 vorhanden als diesem Gleichgewicht entspricht. Da die Mutarotation von 86 ausgehend langsamer verläuft als dies umgekehrt der Fall ist, kann dies nur bedeuten, daß bei der Koenigs-Knorr-Reaktion mit Isopropanol kein (oder nur in untergeordnetem Maße) 1,2-trans,ß-Hydroxyzucker 84 entstanden ist, sondern daß der gefundene Anteil an 84 lediglich durch langsame Mutarotation des 1,2-cis,α-Hydroxyzuckers 86 zustande gekommen ist.

Im Falle der Umsetzung mit Wasser und ohne Alkohol entstand vorwiegend der trans,ß-Hydroxyzucker 84. Dieser kann dann jedoch nur durch direkte Reaktion des Wassers mit Halogenose, etwa in einem Synchronschritt, entstanden sein, während das Auftreten des 2-Hydroxyzuckers 85 zusätzlich einen Ablauf über cis-Ringöffnung des sauren Orthoesters 90 deutlich macht. Dieses Ergebnis zeigt, daß die Stereoselektivität einer Koenigs-Knorr-Reaktion acetylierter cis-Glucohalogenide mit Alkoholen in Gegenwart von Ag_2CO_3 nicht durch den Einfluß der Nachbargruppe allein bestimmt wird, sondern in hohem Grade durch den Einfluß des Silbersalzes hervorgerufen wird. Schon in Abschnitt 1 dieser Arbeit wurde der "push-pull"-Mechanismus [92], der für die Inversion am anomeren Zentrum benzylierter Zuckerhalogenide in Ether verantwortlich ist, ausführlich erörtert. Auch bei Koenigs-Knorr-Reaktionen mit acetylierten cis-Glucohalogeniden scheint dieser durch die Eigenschaften des Silbersalzes her-

vorgerufene Ablauf der Glycosylierung dominierend zu sein und der Nachbargruppeneinfluß, erkennbar am Auftreten von cis-Hydroxyzuckern, nur einen untergeordneten Rang einzunehmen.

Die Produktanalyse der Nebenprodukte einer normalen Koenigs-Knorr-Reaktion mit Alkoholen zeigt anhand der ausschließlich auftretenden cis-Hydroxyzucker 85 und 86 eindeutig die intermediäre Bildung des sauren Orthoesters 90, dessen Hauptreaktionsweise unter den Bedingungen, wie sie auch bei Koenigs-Knorr-Reaktionen auftreten, die cis-Ringöffnung zu 85 und 86 ist. Für die Produkte, die sowohl beim hydrolytischen Zerfall von Acylorthoestern und Orthoestern als auch bei Koenigs-Knorr-Reaktionen gefunden werden, ist jeweils dieselbe Zwischenstufe verantwortlich. Es muß darauf aufmerksam gemacht werden, daß auch die Acetylwanderung von 85 zu 86 gemäß Schema XVI über den sauren Orthoester, der in dieser Arbeit erstmals nachgewiesen wurde, ablaufen muß.



z.B. 85 z.B. 86 - Schema XVI

Es handelt sich hierbei also um eine typische intramolekulare Acyltransferreaktion [67].

4. Nachweis und Reaktionsweise des von Winstein als Zwischenstufe zur Diskussion gestellten Verbindungstyps 1,2-O-(1-Carboxy-ethyliden)cis-cyclohexandiol-(1,2)

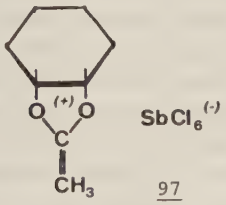
Bereits in Kapitel I wurde auf die besondere Bedeutung des Acylorthoesters 43 (Orthodiacetat) [87] als Schlüsselzwischenprodukt im von Winstein postulierten Reaktionsmechanismus der Substitution unter Nachbargruppenbeteiligung (S_Ni) hingewiesen (Schema VI) [82 -87]. Winstein's Postulat der Existenz von 43 gründete sich weitgehend auf seine Analyse der Folgeprodukte. Der direkte Strukturbeweis von 43 gelang ihm jedoch nicht. Es sollte deshalb nun hier versucht werden, basierend auf den im Kohlenhydratbereich mit diesem Verbindungstyp gemachten Erfahrungen, die Existenz einer Zwischenstufe des Typs 43 nachzuweisen.

Versuche von U. Schmidt [123] in seiner Dissertation, ausgehend von trans-1-Brom-2-acetoxycyclohexan bzw. von dem etwas reaktiveren trans-1-Jod-2-acetoxycyclohexan durch Reaktion mit unlöslichen Silbercarbonsäuresalzen einen entsprechenden Acylorthoester darzustellen, scheiterten nicht zuletzt auch an der Reaktionsträgheit dieser Derivate. Denn die Spaltung der Cyclohexyl-Halogen-Bindung mit unlöslichen Silbersalzen ist weitaus schwieriger zu bewirken als etwa die Lösung der C_1-Halogen-Bindung von Pyranosen, bei denen die Bindungsdelokalisation des Ringsauerstoffs die Aktivierung des anomeren Kohlenstoffs erst möglich macht. Mit der reaktiveren Jodverbindung gelangen zwar einige Umsetzungen, jedoch konnte auch U. Schmidt letztlich nur Folgeprodukte der möglichen Zwischenstufe Acylorthoester isolieren.

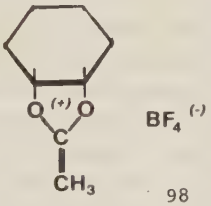
Deshalb sollte hier nun versucht werden, direkt von Verbindungen auszugehen, in denen der benötigte Dioxolanring bereits vorgebildet ist. Durch eine nukleophile Substitution am C-2-Atom des Dioxolanringes mit der in der Zuckerreihe so bewährten Biphenylbuttersäure, sollte versucht werden, auch in diesem Fall eine gut kristallisierende Verbindung

mit der Struktur eines Acylorthoesters zu isolieren. Skepsis war vor allem deshalb angebracht, weil die Untersuchungen im Kohlenhydratbereich ergeben hatten, daß bereits das Fehlen eines Substituenten am C-6-Atom der Pyranose einen ungünstigen Einfluß auf die Stabilität eines Acylorthoesters ausübt. Der Cyclohexanring sollte, infolge des Fehlens von Substituenten an den Kohlenstoffen, möglicherweise weitaus instabiler sein als die in Abschnitt 2 erwähnte Xylopyranose.

Verbindungen, in denen Dioxolanringe vorgebildet sind, sind das von Paulsen et al [124] synthetisierte 2-Methyl-4,5-tetramethylen-dioxolan-2-ylium-hexachloroantimonat 97 und das von Winstein et al [87] dargestellte entsprechende Tetrafluoroborat [102].



97



98

97 und 98 wurden nun in verschiedenen Lösungsmitteln unter Variation der Temperatur und unter Zugabe von Lösungsvermittlern wie Kronenether und Hexamethylenphosphortriamid (HMPT) mit dem Silbersalz der Biphenylbuttersäure bei Ausschluß von Feuchtigkeit gerührt. Dabei trat in keinem Falle eine Reaktion ein. Es gelang nicht, die Carbonsäure gegen das voluminöse Gegenanion der Derivate 97 und 98 auszutauschen, selbst dann nicht, wenn das Silbersalz mit Dibenzo-(18)-Krone-6 komplexiert wurde und die Biphenylbuttersäure in Lösung als "nacktes Anion" vorlag. Die Erhöhung der Nukleophilie der Carbonsäure reichte nicht aus, um eine nukleophile Substitution am C-2-Atom der Dioxolanyliumsalze zu bewirken. Außerdem traten bei Verwendung des Kronenethers und im HMPT als Lösungsmittel keinerlei

Niederschläge auf, so daß die Möglichkeit der Isolierung, selbst im Fall der Bildung des Acylorthoesters 100, praktisch unmöglich war.

Die weiteren Untersuchungen wurden nur noch mit dem Tetrafluoroborat 98 durchgeführt. Dazu wurden die Alkalisalze der Biphenylbuttersäure verwendet, die im Falle der Natrium- und der Kaliumsalze in Acetonitril und gering auch in Dichlormethan löslich waren. Bei Zugabe dieser Salze zu Lösungen von 98 kam es zunächst zur Auflösung der Carbonsäuresalze, danach fiel spontan ein Niederschlag aus, der als K- bzw. $NaBF_4$ identifiziert werden konnte. Damit war das Ziel erreicht, das Gegenanion vom Reaktionszentrum des Acyloxoniumions 98 zu entfernen. Nach Abfiltration wurde das Lösungsmittel abdestilliert und Ether bzw. andere Lösungsmittel (z.B. CCl_4, n-Hexan/Ether usw.) hinzugegeben und der Ansatz im Tiefkühlschrank aufbewahrt. Sukzessive traten Niederschläge von Biphenylbuttersäure auf, die jeweils abfiltriert wurden. Die Umsetzungen wurden vielfach variiert hinsichtlich des Lösungsmittels, der Temperatur usw. Eine Zusammenfassung der Experimente ist in Tabelle XVI angegeben. In allen Fällen traten bei der Aufbewahrung der Ansätze im Tiefkühlschrank oft über Wochen immer wieder Niederschläge auf, die vorwiegend aus Biphenylbuttersäure bestanden. Daraus kann geschlossen werden, daß, während der langen Zeit des Stehens im Tiefkühlschrank, offensichtlich aus einer bei der Reaktion entstandenen empfindlichen Verbindung immer wieder Biphenylbuttersäure freigesetzt wurde. Es sollte sich um eine Zwischenstufe handeln, die selbst bei sehr tiefen Temperaturen ständig unter Abspaltung von Biphenylbuttersäure abreagierte. Die Analyse der Rückstände erfolgte durch ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchung nach Entfernung der Lösungsmittel im Vakuum (Analysenmethode A in Tabelle XVI), dünnschichtchromatographisch (B) oder säulenchromatographisch (C) oder gaschromatographisch (G). Alle Hydroxylgruppen enthaltende Verbindungen konnten als p-Nitrobenzoesäureester aus den Lösungen entfernt werden (D). Ketale ließen sich durch Säuren (F), Ester durch basische Verseifung (E) spalten und somit analysieren.

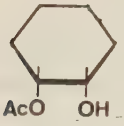
Tabelle XVI Versuche zur Darstellung eines Acylorthoesters am cis-1,2-Cyclohexandiol

Temperatur	Lösungsmittel	Kation des Biphenylbuttersäuresalzes[b]	Analysenmethode	Zahl der Produkte	Hauptprodukte (Ausbeute in Klammern)
RT	THF[a]	Ag	A,B	keine Reaktion	
RT	CH_3CN	Ag	A,B	keine Reaktion	
RT	CH_3CN	Na	A,B,C,E,F,G,	6	47 (20 %), 99 (66 %)
RT	CH_3CN	K	A, G	6	99 (60-70 %)
0°C	CH_3CN	Na	A,B,C, G	6	47, 99
-10°C	CH_3CN	Na	A	keine Reaktion	
70°C	CH_3CN	Na	B G	6	47 (ca. 60-70 %), 99 (20 %)
RT	CH_3CN + 2,6-Lutidin	Na	A,C G	6	99 (50 %)
RT	CH_2Cl_2	Li	A,B G	nicht identifiziert	
0-10°C	CH_2Cl_2	K	A,B	5	93 (ca. 10 %), 47, 100, 99
RT	Pyridin	Na	B,C,D,E,F	6	99 (ca. 70 %)
RT	Eisessig	Na	A,B,C G	4 oder 5	47 (ca. 80 %)

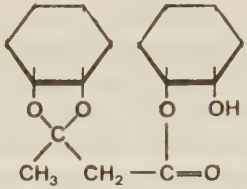
a) mit 97 trat nach 30 Minuten eine kationische Polymerisation des THF ein.

b) gemeint ist die 4-(4-Biphenylyl)buttersäure, die im Text verkürzt als Biphenylbuttersäure bezeichnet wird.

Als Hauptprodukt wurde in fast allen Ansätzen bis zu 70 % das cis-1,2-Cyclohexandiolketal des cis-1,2-Acetoxycyclohexanols 99 gefunden. Zusätzlich wurde meist das



47

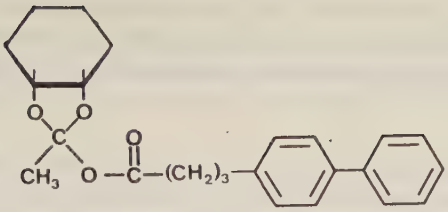


99

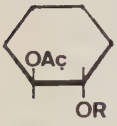
cis-1,2-Acetoxycyclohexanol 47 erhalten. In Eisessig als Lösungsmittel entstand ausschließlich 47, in Pyridin ausschließlich 99. Während bei Temperaturen um -10°C keine Reaktion eintrat, wurde bei 70°C in Acetonitril nur 47 nachgewiesen. In keinem Fall waren mehr als sechs Flecken auf der DC-Folie sichtbar.

Vier der Substanzen waren nur in geringen Mengen vorhanden und konnten auch nach säulenchromatographischer Auftrennung nicht identifiziert werden. Bei der Umsetzung des Tetrafluoroborats 98 bei 0-10°C in Dichlormethan traten Fällungen auf, die neben Biphenylbuttersäure auch Cyclohexandiol 93 enthielten. Wenige Milligramm eines aus öligen Kristallen bestehenden Niederschlages ließen ^{1}H-NMR-spektroskopische Hinweise auf den gewünschten Acylorthoester 100 zu [87]. Daneben konnten 47 und 99 nachgewiesen werden. Mehrfache Wiederholung des Ansatzes ergab lediglich die Verbindungen 47 und 99. Derivate der Art 99a und 101, die von Winstein [87] und auch von U. Schmidt [123] gefunden wurden, konnten im vorliegenden Fall nicht nachgewiesen werden. Die direkte ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchung der Ansätze ohne längeres Aufbewahren im Tiefkühlschrank ließ - infolge der Komplexität der Spektren - keine Aussagen zu.

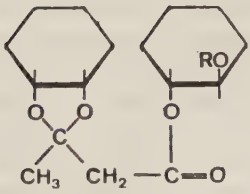
Die Bildung von 47 läßt sich in Analogie zu dem Reaktionsschema von Winstein [87] durch die Hydrolyse des Acylorthoesters 100 erklären, die offensichtlich, infolge des langen Stehens und der dabei erforderlichen wiederholten Filtration, trotz



100



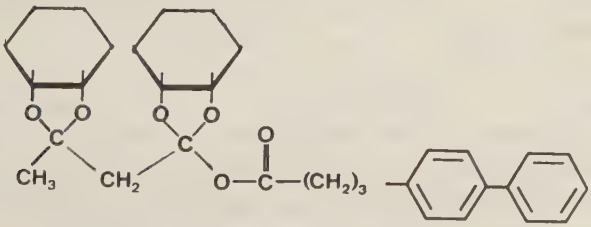
101



99a

R = Carbonsäurerest

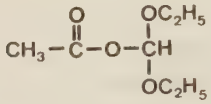
Arbeitens unter Inertgas (oder erst bei der säulenchromatographischen Trennung) auftritt. Die Bildung von 99 muß ein Folgeprodukt des möglichen Ketenacetals 49 (Schema VI) sein, das durch Eliminierung eines Protons von der Methylgruppe des Dioxolanyliumkations 42 entsteht und an das sich ein weiteres Ion 42 zum Ketal addiert. Die Analogie des die Hydroxylgruppe tragenden Teiles des Dimeren 99 zum Derivat 96 ist offensichtlich und deutet an, daß 99 möglicherweise Hydrolyseprodukt eines Acylorthoesters 102 ist.



102

Da auf dem beschriebenen Weg ein Acylorthoester, infolge der doch zu geringen Kristallisationsneigung, nicht zu isolieren war, sollte ein anderes Konzept versucht werden.

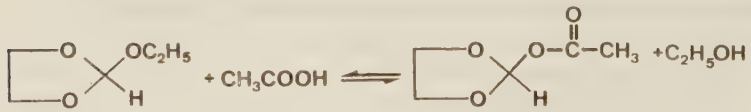
Post und Erickson [126] hatten in einer früheren Untersuchung das Diethoxymethylacetat 103 [70] erhalten, das erstaunlich



(D.E.M.A.)

103

stabil war und sogar unzersetzt destilliert werden konnte. Scheeren et al [70] stellten mit diesem Reagenz verschiedene 2-Acetoxy-1,3-dioxolane (z.B. 38) her in Ausbeuten von bis zu 80 %. Denn 103 eignet sich außerordentlich gut zur Übertragung der Acetylgruppe auf Ameisensäureorthoester. Nach Meinung der Autoren [70] ist die hohe Elektrophilie der CH-Gruppe von 103 für dessen Reaktivität verantwortlich. Die Übertragung der Acetylgruppe auf einen anderen Ameisenorthoester erfolgt nur in Gegenwart von Essigsäure. Die Hauptreaktion soll dabei die des Orthoesters mit der Essigsäure sein, eine Gleichgewichtsreaktion, die allerdings weit auf der linken Seite liegt (Schema XVII). Die stark elektrophile

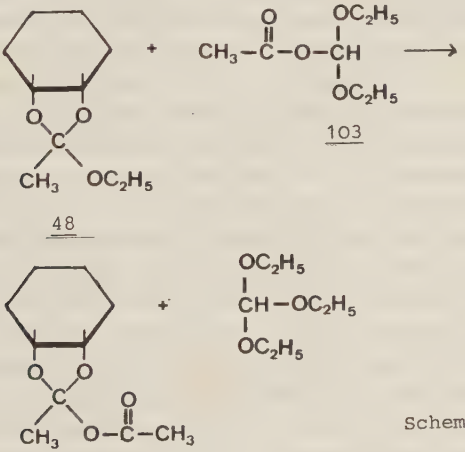


Schema XVII

CH-Gruppe von 103 reagiert nun mit dem Alkohol und verschiebt damit das Gleichgewicht nach rechts. Dabei wird 103 zur Orthoethylameisensäure und setzt weitere Essigsäure frei.

Bei allen aufgeführten Umsetzungen [70] wurden immer nur Acetylübertragungen auf Ameisensäureorthoester vorgenommen. Daraus ist zu folgern, daß dieser Acylübertragung an das Vorhandensein des Protons am tetrahedralen Orthoesteratom gebunden ist.

Es bestand deshalb zunächst wenig Hoffnung, dieses Konzept nun auf einen Essigsäureorthoester zu übertragen. Dennoch wurde der Orthoester 48 mit D.E.M.A. 103 zunächst, wie bei Scheeren et al [70] beschrieben, unter Zugabe von doppeltäquimolaren Mengen an Essigsäure unter vermindertem Druck bei 40-50°C 10 Stunden lang erhitzt und anschließend bei 10^{-2} bar über eine Spaltrohrkolonne abdestilliert. Im Bereich zwischen 26-30°C wurden verschiedene Fraktionen aufgefangen und analysiert. Dabei handelte es sich um Orthoameisensäure, unumgesetztes D.E.M.A., Essigsäure, Cyclohexen und unumgesetzten Orthoester 48. Im Rückstand



48 103

104

Schema XVIII

wurden, neben cis-1,2-Acetoxy-cyclohexanol 47 auch trans-1,2-Diacetoxycylohexan 45 gefunden. Der gewünschte Acylorthoester 104 konnte nicht nachgewiesen werden. Die gefundenen Produkte deuteten allerdings auf seine intermediäre

Bildung hin. Durch Erhitzen des Ethylorthoesters 48 bis auf 200°C und durch tagelanges Erhitzen von 48 mit Essigsäure konnte sichergestellt werden, daß keines der Produkte direkt aus 48 entstehen kann.

Der Versuch wurde ohne Zusatz von Essigsäure durch einfaches Rühren von 48 und 103 bei Raumtemperatur wiederholt. Die ^{1}H-NMR-spektroskopische Verfolgung der Reaktion zeigte anhand der charakteristischen Verschiebung des Signals der CH-Gruppe von 103 zum Signal der CH-Gruppe von Orthoameisensäure die langsame Abreaktion von D.E.M.A. 103. Gleichzeitig verfärbte sich die Mischung rot. Nach zwei bis drei Tagen war kein D.E.M.A. mehr nachzuweisen. Überraschend war auch die Bildung von Essigsäure zu erkennen, obwohl das eingesetzte D.E.M.A. vorher völlig säurefrei war. Im Vakuum bei 10^{-2} bar wurden zunächst die niedrig siedenden Bestandteile entfernt. Im Spektrum des rotbraunen Rückstandes waren nun deutliche Hinweise auf den Acylorthoester 104 erkennbar. Zur Reinigung wurde eine Destillation an der Öldiffusionspumpe bei 10^{-5}-10^{-6} bar versucht. Jedoch konnte 104 auch unter diesen Bedingungen nicht unzersetzt destilliert werden. Bei Temperaturen von 30°C bis 40°C war bereits ein erheblicher Teil abreagiert, und zwar zu cis-1,2-Acetoxycyclohexanol 47 und trans-1,2-Diacetoxycyclohexan 45. Infolge dieser thermischen Instabilität von 104 gelang eine völlig reine Isolierung nicht. Der Destillationsrückstand war jedoch stark angereichert mit 104. Die ^{1}H-NMR-chemischen Verschiebungen sind in Tabelle XVII im Vergleich zu denen der Ausgangssubstanz 48 aufgeführt. Ethylorthoester 48 konnte bei der Herstellung nur als Gemisch der exo-(48a) und endo-(48b) Isomeren erhalten werden, und zwar lag er überwiegend als exo-Isomer vor (exo:endo wie ca. 5:1). Beide Isomeren sind im Spektrum unterscheidbar. Nimmt man nun in Analogie zu 48 an, daß auch der entstandene Acylorthoester 104 den gleichen Gang in den ^{1}H-NMR-chemischen Verschiebungen aufweist, dann lag 104 überwiegend in der endo-Konfiguration vor. Denn das aus der Integration der Protonen der Ringmethine abgeschätzte exo/endo-Verhältnis von 104a (exo) zu

Tabelle XVII Charakteristische chem. Verschiebungen des Orthoester 48 und des Acylorthoesters 104 (δ in ppm)

Verbindung	Ringmethin		CH_3-orthoacetyl		Ethyl		Acetyl	
	exo	endo	exo	endo	exo	endo	exo	endo
48	4,22 m	4,08 m	1,44 s	1,54 s	3,48 q	3,61 q	-	-
a u. b					1,12 t	1,16 t		
104	3,89 - 4,33		1,41 s	1,50 s	-	-	1,91 s	1,93 s
a u. b	zwei ineinandergeschobene Multipletts							

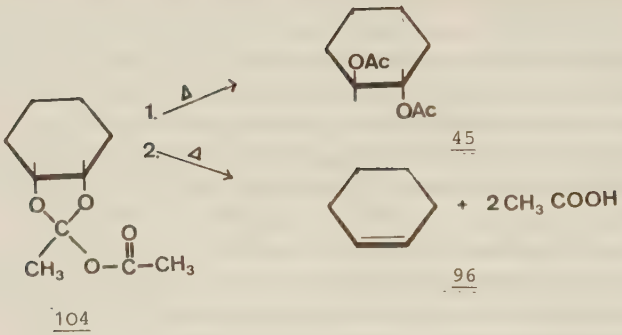
104b (endo) betrug 7:8. Da nach allen Erfahrungen mit Orthoestern und Acylorthoestern die exo-Position der Alkoxyl- bzw. der Carboxylgruppe in der Regel bevorzugt ist [108-113]. (Ausnahmen treten dann auf, wenn besonders voluminöse Alkylgruppen am tetrahedralen Kohlenstoff vorhanden sind und auch beim in Abschnitt 2 dieser Arbeit beschriebenen Zuckeracylorthoester 75) und das bei 104 auch nicht anders sein sollte, ist anzunehmen, daß im vorliegenden Fall der Acyltransfer nach einem S_N2-artigen Mechanismus über einen pentakoordinierten Übergangszustand verlaufen ist. Aus dem exo(endo)-Isomer von 48 entsteht dann das endo(exo)-Isomer von 104. Das ungleiche Isomerenverhältnis von 48 und 104 ließe sich aus der Beobachtung erklären, daß ein großer Teil von 48 bei der Destillation des Ansatzes zurückgewonnen wurde und sich nur ein Teil umgesetzt hatte. Das instabilere endo-Isomer 48b könnte bei der Umsetzung mit D.E.M.A. reaktiver sein als 48a und bei Vorliegen der gemachten Annahme bevorzugt zu 104a reagieren. Das weit überwiegende exo-Isomer müßte dann in einer langsameren Reaktion zum endo-Acylorthoester 104b reagieren.

Um diese Frage zu klären, wurde versucht, die Isomeren des Ethylorthoesters 48a und 48b zu trennen und jedes einzeln mit D.E.M.A. umzusetzen. In ersten Versuchen gelang eine präparativ-gaschromatographische Trennung jedoch noch nicht. Weitere Untersuchungen sollten diese für den Mechanismus der Acylübertragungsreaktion so wichtige Frage jedoch beantworten können. Einstweilen kann diese Beobachtung lediglich als Hypothese zur Diskussion gestellt werden, nicht zuletzt deshalb, weil allgemein angenommen wird, daß Reaktionen, bei denen Substitutionen an Dioxolanringen auftreten, über ionische Zwischenstufen [124] verlaufen, wobei sich leicht das stabilere Isomer bilden kann. Der Grund liegt in der mesomeren Stabilisierung von Dioxolanyliumkationen. Post und Erickson [124] vermuten einen ionischen Mechanismus auch für die Umsetzung von D.E.M.A. mit Orthoestern. Dabei sollen sehr geringe Mengen an Orthoester und auch von D.E.M.A. in einer Gleichgewichtsreaktion in Ionen dissoziiert sein, die

dann miteinander reagieren. Das Auftreten von Essigsäure bei der Umsetzung der Orthoester mit D.E.M.A. auch bei vorher säurefreien Ausgangsverbindungen, scheint ein Indiz für diese Annahme zu sein. Andererseits ist zu bedenken, daß die Essigsäure auch auf andere Weise, etwa aus dem thermischen oder dem hydrolytischen Zerfall des entstehenden sehr empfindlichen Acylorthoesters 104 resultieren kann. Die oben beschriebenen Beobachtungen ließen sich dann auch über eine Reaktion auf der Stufe innerer Ionenpaare [16] verstehen, wobei Abschirmeffekte des Anions ebenfalls zu einer Bevorzugung einer bestimmten Konfiguration führen könnten. Andererseits kann auch nicht ausgeschlossen werden, daß der Gang der chem. Verschiebungen von 48 und 104 unterschiedlich ist.

Auf die Schwierigkeiten der Interpretation (hinsichtlich des Auftretens von Isomeren) der komplexen Spektren von bicyclischen Cyclohexandiol-Derivaten, bei denen jeweils ein breites Multiplett der Ringmethylenprotonen im auch für die Bestimmung von exo/endo-Isomeren (siehe Tabelle XVII) interessanten Bereich zwischen δ 1 und 2 ppm liegt, sei ausdrücklich hingewiesen.

Das Reaktionsverhalten des Acylorthoesters 104 stimmt weitgehend mit den von Winstein [87] gemachten Angaben (Schema VI) überein. So hydrolysierte 104 zum cis-1,2-Acetoxycyclohexanol 47. Die Analogie zu den im Abschnitt 3 dieser Arbeit gefundenen Hydrolyseprodukten der Zuckeracylorthoester (cis-Ringöffnung) macht es wahrscheinlich, daß die Hydrolyse von 104 über den sauren Orthoester 46 verläuft. Beim Erhitzen lagerte sich 104 zum trans-1,2-Diacetoxycyclohexan 45 um. Daneben wurde der Zerfall in Cyclohexen 96 und Essigsäure beobachtet (Schema XIX). Dieser Zerfall wurde von Scheeren et al [70] auch bei cyclischen Ameisensäureacylorthoestern wie 2-Acetoxy-1,3-dioxolan 38 beobachtet, wobei in diesem Fall Kohlendioxid, Essigsäure und Ethylen entstehen.



Schema XIX

Die Aktivierung der Acylkomponente in tetrahedralen Zwischenstufen eröffnet interessante Aspekte für die Nutzung dieser Substanzklasse als Acylierungsreagenzien für sonst schwer zu acylierende Verbindungen, wie auch das Beispiel D.E.M.A. im hier beschriebenen Syntheseweg des Acylorthoesters 104 zeigt. Die Übertragung der Acylgruppe auf einen Orthoester ist nicht gebunden an das Vorhandensein eines Protons am tetrahedralen Kohlenstoff des Orthoesters. Außerdem reagiert z.B. D.E.M.A. auch ohne Zugabe von Essigsäure, was für die Umsetzung mit empfindlichen Substanzen von Vorteil ist.

Auffallend ist auch die unterschiedliche Stabilität von Acylorthoestern und sauren Orthoestern in Abhängigkeit von der Struktur des Restmoleküls. Während Acylorthoester bicyclischer Derivate offensichtlich sehr instabil und schwierig zu erhalten sind, sind dagegen offenkettige oder monocyclische Acylorthoester (z.B. D.E.M.A. 103 und 2-Acetoxy-1,3-dioxolan 38) gut isolierbar. Bei den sauren Orthoestern verhält es sich dagegen genau umgekehrt. Während der Hemiorthoester des Essigsäureorthoesters 35 eine äußerst geringe Lebensdauer hat, läßt sich der intermediär auftretende saure Zuckerorthoester 90 bereits abfangen und weist z.B. das poly-cyclische Tetrodotoxin 40 (s. Kap. I) bereits eine beträchtliche Stabilität auf.

5. Zusammenfassung

In der vorliegenden Arbeit wurde eine generelle Methode zur Darstellung von ß-Glycosiden ausgehend von 1,2-cis, bzw. 1,2-trans,α-D-Glycopyranosylhalogeniden, die nicht zur Nachbargruppenbeteiligung befähigte Substituenten (Benzylether) am Kohlenstoffatom 2 der Pyranose tragen, entwickelt. Mit dem, Inversion am anomeren Kohlenstoffatom bewirkenden Silbersalicylat in Ether gelingt es mit Ausbeuten bis zu 70 %, die schwer darstellbaren Steroidglycoside zu synthetisieren. Ihren besonderen Wert beweist die Methode bei der Synthese von Glycosiden mit 1,2-cis,ß-Mannokonfiguration. Mit Cholesterol z.B. erhält man stereospezifisch das ß-D-Mannosid 56a. Im Zusammenhang mit einer in einer früheren Arbeit gefundenen Methode, die über ein Oxoniumion unter Einschluß des Lösungsmittels Tetrahydrofuran verläuft und dabei zu 1,2-cis,α-Glycosiden führt, besteht nun die Möglichkeit, ausgehend von perbenzylierten α-D-Pyranosylhalogeniden nur durch die Wahl des Lösungsmittel/Aktivatorsystems, einmal mit 2,6-Lutidin in Tetrahydrofuran 1,2-cis,α-Glycoside, zum anderen mit Silbersalicylat in Ether 1,2-cis,ß-Glycoside zu erhalten.

Als entscheidendes Hemmnis für die Nutzung des von Wulff und Schröder kürzlich erstmals an einem Zucker dargestellten Acylorthoesters 27 zur 1,2-trans,ß-Glucosidsynthese erwies sich die bevorzugte thermische Umlagerung der hochreaktiven Verbindung zur 1-ß-Acylglucopyranose 68. Daraus wurde auf einen Synchronmechanismus für diese Umlagerung geschlossen. Kreuzungsexperimente sollten darüber Aufschluß geben. Dazu wurden vier entweder am Pyranosering oder an der Acylkomponente unterschiedlich substituierte Acylorthoester synthetisiert. Um für Kreuzungsversuche geeignet zu sein, mußten diese Verbindungen kristallin isolierbar sein, die Halbwertszeiten der thermischen Umlagerungen in die 1-ß-Acylverbindungen in vergleichbarer Größenordnung liegen und die Umlagerungsprodukte sowohl spektroskopisch als auch chromatographisch voneinander unterscheidbar bzw. trennbar sein. Dazu wurden Acetobromglucose und 2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-propionyl-α-D-glucopyranosylbromid jeweils

mit dem Silbersalz der 4-(4-Biphenylyl)buttersäure und mit dem Silbersalz der 4-(4'-Methoxy-4''-biphenylyl)buttersäure in Tetrahydrofuran zu den vier Acylorthoestern 27, 69, 71 und 73 umgesetzt, die die genannten Anforderungen erfüllten. Sie wurden jeweils paarweise (27/73 und 69/71) in Lösung thermisch umgelagert. Die Produktanalyse erfolgte hochdruckflüssigkeitschromatographisch. Dabei wurden in beiden Fällen die 1-ß-Acylverbindungen 68, 70, 72 und 74 in unterschiedlichen Mengenverhältnissen erhalten, was den intermolekularen Verlauf der Umlagerung beweist. Es wurde sichergestellt, daß die Umlagerungsprodukte nicht erst durch Umglycosylierung der 1-ß-Acylverbindungen untereinander entstehen können.

Die strukturellen Parameter, die diese Umlagerung beeinflussen, wurden durch Synthese einer Reihe von Acylorthoestern bestimmt. Substitution der Glucopyranose durch eine Xylopranose (78), bei der ein Substituent am C-5-Atom fehlt, senkte die Aktivierungsenergie für die thermische Umlagerung erheblich. Während die Acylorthoester 27, 69, 71 und 73 ausschließlich in der exo-Konfiguration vorlagen, wurde im Falle von 78 bereits ein geringer Anteil des endo-Isomers gefunden. Die Einschränkung der Flexibilität des Pyranoseringes durch einen zweiten sie in 4- und 6-Position überbrückenden Ring hatte ebenfalls einen destabilisierenden Einfluß, da in diesem Fall die für die Stabilität der Acylorthoester günstige am C-3-Atom abgeflachte Skew-Boat-Form der Pyranose nicht eingenommen werden konnte. Ein voluminöser Substituent am C-6-Atom der Glucopyranose, wie ihn die Pivaloylgruppe darstellt, führte ausschließlich zum Entstehen der endo-konfigurierten Verbindung. Die Aktivierung der Acylkomponente von Acylorthoestern ist ganz allgemein ein Kennzeichen für diesen tetrahedralen Verbindungstyp. Immer dann, wenn 1-ß-Acylverbindungen als Nebenprodukte bei Glycosylierungsreaktionen acylierter Zuckerhalogenide mit Alkoholen in Gegenwart unlöslicher Silbersalze von Carbonsäuren gefunden werden, ist anzunehmen, daß sie nicht durch direkte Reaktion entstanden sind, sondern daß sie Umlagerungsprodukte von intermediär auftretenden Acylorthoestern sind.

Die leichte Spaltbarkeit der Acylorthoester gestattete die gezielte Erzeugung hochreaktiver Zwischenstufen der Orthoesterhydrolyse, wie Dioxolanyliumion 20 und vor allem des sauren Orthoesters 90, der bisher Inhalt zahlreicher theoretischer Betrachtungen war. Es wurden die Bedingungen erarbeitet, die eine ausreichende Anreicherung des sauren Orthoesters in Lösung ermöglichten. Bei der Hydrolyse des Acylorthoesters 27 mit H_2O bzw. D_2O in trockenem Aceton unter Zusatz von äquimolaren Mengen von 2,6-Lutidin konnte der saure Orthoester 90 bzw. 90a bei 10-15°C Reaktionstemperatur durch Einschub der Methylengruppe von Diazomethan in die O-H- bzw. O-D-Bindung als Methylorthoester 91 (a und b) abgefangen und isoliert werden. Unter diesen Bedingungen hatte auch das Dioxolanyliumion 20 eine beträchtliche Lebensdauer, so daß es zugesetzten Diethylether spalten konnte. Der dabei entstehende Ethylorthoester 92 konnte ebenfalls isoliert werden.

Der Zerfall des sauren Orthoesters 90 (oder 90a) in Ester und Alkohol konnte stereochemisch verfolgt werden, da resultierende Ester- und Alkoholgruppen im vorliegenden Fall an einem heterocyclischen Sechsring fixiert sind. Die gezielte Erzeugung des sauren Orthoesters 90 aus dem Acylorthoester 27 und seine Anreicherung in Lösung erlaubten die Analyse seines Reaktionsverhaltens. Dabei wurde sowohl in schwach saurer als auch in basischer Lösung als besonderes Kennzeichen die cis-Ringöffnung des Dioxolanringes zu den 1,2-cis-Hydroxyzuckern 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose 85 und 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose 86 gefunden. Als weitere Hydrolyseprodukte traten die 1-ß-Acylglucopyranose 89 mit freier Hydroxylgruppe am C-2-Atom und in basischer Lösung zusätzlich das trans-Ringöffnungsprodukt 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-ß-D-glucopyranose 86 auf.

Die Hydrolyse des Acylorthoesters 27 in Aceton ohne Zusatz von Base verlief, infolge des Entstehens von 4-(4-Biphenylyl)buttersäure, unter zunehmend schwach sauren Bedingungen. Dabei enstand zunächst fast ausschließlich der 2-Hydroxyzucker 85, während nach einiger Zeit die Bildung des 1-Hydroxyzuckers 86 überwog. 86 war sowohl bei der sauren als auch bei der basischen Hydrolyse Hauptprodukt. Es fand während der Hydrolyse unter zunehmend schwach sauren Bedingungen in Abhängigkeit vom pH-Wert ein Wechsel im produktbestimmenden Schritt statt.

Glycosylierungsreaktionen acylierter 1,2-cis,α-D-Glycopyranosylhalogenide in Gegenwart von Silbercarbonat (Koenigs-Knorr-Reaktion) ergeben stereoselektiv 1,2-trans,ß-Glycoside. Dabei entsteht aus dem Silbercarbonat während der Reaktion Kohlensäure, die zu Kohlendioxyd und Wasser zerfällt. Infolgedessen werden auch bei Koenigs-Knorr-Reaktionen Hydroxyzucker als Nebenprodukte gefunden, die sich unter den Bedingungen der Koenigs-Knorr-Reaktion durch Acetylwanderung und Mutarotation ineinander umwandeln können. Es konnte nachgewiesen werden, daß bei solchen Reaktionen primär nur die cis-Hydroxyzucker 85 und 86 entstehen und daß dafür das intermediäre Auftreten des sauren Orthoesters 90 verantwortlich ist. Weiterhin wurde gefunden, daß die Stereoselektivität der Koenigs-Knorr-Reaktion nicht nur durch Beteiligung der Nachbargruppe am C-2-Atom bestimmt wird, wie bisher allgemein angenommen wurde, sondern daß sie entscheidend durch die Eigenschaften des als Aktivator/Katalysator benutzten unlöslichen Silbersalzes Ag_2CO_3 hervorgerufen wird. Das Silbercarbonat bewirkt nach einem synchron verlaufenden "push-pull"-Mechanismus Walden-Umkehr am anomeren Kohlenstoffatom.

Saure Orthoester (Hemiorthoester) die nach Guthrie [68] nur eine äußerst geringe Lebensdauer haben sollen, spielen eine große Rolle bei enzymkatalysierten Hydrolysereaktionen und bei inter- und intramolekularen Acyltransferreaktionen. Außerdem treten sie bei Esterhydrolysen auf. In der vorliegenden Arbeit konnte ein Vertreter dieses hochreaktiven Verbindungstyps gezielt erzeugt und seine Reaktionsweise untersucht werden.

Die nukleophile Aktivierung des Acylrestes im Verbindungstyp Acylorthoester ermöglichte es, den offenkettigen Acylorthoester Diethoxymethylacetat 103 als Acylierungsreagenz zu benutzen. Die Übertragung des Acylrestes vom Diethoxymethylacetat 103 auf den Orthoester 2-Ethoxy-2-methyl-4,5-tetramethylen-1,3-dioxolan 48 ermöglichte die Synthese des Acylorthoesters 1,2-O-(1-Acetyl-ethyliden)cis-cyclohexandiol-(1,2) 43, der als Schlüsselzwischenprodukt [87] bei Winstein's grundlegenden Arbeiten [83-87] über Substitutionsreaktionen unter Nachbargruppenbeteiligung (S_Ni) eine wichtige Rolle spielte, dessen Existenz von ihm jedoch nicht bewiesen werden konnte. Das Reaktionsverhalten von 43 stimmte weitgehend mit dem von Winstein et al [87] beschriebenen überein.

III. EXPERIMENTELLER TEIL

1. Allgemeines

Für die Untersuchungen standen folgende Geräte zur Verfügung:

Schmelzpunktbestimmung: Mikroskopheiztisch nach Kofler-Weygand und Büchi 50;

Optische Drehung: Polarimeter 241 von Perkin-Elmer in einer thermostatisierten 1-dm Zelle;

^{1}H-Kernresonanzspektren: Varian A60, Varian EM-90 und Bruker WH-90 mit Tetramethylsilan als interner Standard, Lösungsmittel sind jeweils angegeben;

^{13}C-Kernresonanzspektren: Bruker WH-90, 2263 MHz, F.T. Technik, Tetramethylsilan als interner Standard, δ_C=0, T = 27°C, soweit nicht anders angegeben in $CDCl_3$, ^{1}H-breit-band entkoppelt. Außerdem wurden die Geräte Bruker WP-60 und WP-80 benutzt;

Hochdruckflüssigkeitschromatographie: 1084B von Hewlett-Packard;

Gaschromatographie: 5840 AC von Hewlett-Packard;

Spaltrohrkolonne: Fischer-Spaltrohrsystem 0200/01

Massenspektren: Varian Mat CH-50, gekoppelt mit dem Gaschromatographen HP 5750 von Hewlett-Packard;

Laborautoklav: 71-500 der Fa. F. Berghoff GmbH.

Zur Dünnschichtchromatographie wurden Fertigplatten der Fa. Merck mit Kieselgel $60F_{254}$ verwendet. Entwickelt wurden die Platten durch Besprühen mit 30 %iger Schwefelsäure oder mit Chlorsulfonsäure/Eisessig (2:1) und anschließendem Erhitzen auf der Heizplatte.

Für säulenchromatographische Trennungen stand Kieselgel der Fa. Woelm mit Teilchengrößen von 63-100 µm zur Verfügung. Zur Präparierung als NH_3-Kieselgel wurden 100 g Kieselgel mit 10 ml konz. Ammoniak eine Stunde lang geschüttelt und anschließend zwei Stunden lang bei 140°C getrocknet.

Die Elementaranalysen wurden vom Mikrolabor des Instituts für Organische Chemie und Biochemie der Universität Bonn, vom Pharmazeutischen Institut der Universität Düsseldorf und vom Mikroanalytischen Laboratorium Dr. F. Pascher, Bonn, durchgeführt.

2. Lösungsmittel

Die Lösungsmittel wurden von den Firmen J.T. Baker, Merck und Roth bezogen. Sofern sie besonders wasserfrei sein mußten, wurden sie je nach Art durch Kochen über Natriumdraht und anschließende Destillation, durch Aufbewahren über Molekularsiebe, im dynamischen System über Aluminiumoxidsäulen oder durch eine Kombination dieser Verfahren getrocknet (siehe Merck: Trocknen im Labor). Im Einzelfall wurden auch UVASOL-Grade (Merck) benutzt. Die deuterierten Lösungsmittel wurden falls erforderlich mit Molekularsieben getrocknet.

3. Reagenzien

Bromwasserstoff-Gas, Trifluoracetanhydrid, Trichloracetylchlorid, Propionylchlorid, Pivaloylchlorid, Benzoylchlorid, Triphenylmethylchlorid, Trifluormethansulfonsäure, Tetramethylharnstoff, Orthoessigsäure, Orthoameisensäure, Cyclohexan, 2-Propanol, Cholesterol, Salicylsäure, Bortrifluoridetherat, Silbernitrat und Palladium auf Aktivkohle wurden von der Fa. Merck, D(+)-Mannose, Clofibrinsäure, Silbertrifluormethansulfonsäure (Triflat) von der Fa. Aldrich,

Antimonpentachlorid und 2,6-Lutidin von der Fa. Riedel-de Haen, Ionenaustauscher Amberlyst 15 von der Fa. Serva, D(+)-Glucose von der Fa. J.T. Baker, D(+)-Xylose von der Fa. Fluka und Dibenzo-(18)-Krone-6 von der Fa. EGA bezogen. Falls erforderlich wurden sie durch Destillation oder Umkristallisation gereinigt. Alle nicht aufgeführten Reagenzien wurden in technischen Graden nach vorheriger Reinigung nach bekannten Methoden (Praktikumsbücher, Organikum) benutzt.

4. Darstellung der Carbonsäuren

4.1. Darstellung der 4-(4-Biphenylyl)-buttersäure [126)]

4.1.1. 4-(4-Biphenylyl)-4-oxobuttersäure

154,2 g (1 mol) Biphenyl und 40,0 g (0,4 mol) Bernsteinsäureanhydrid wurden in 1 l trockenem Dichlormethan gelöst und 133,35 g (1 mol) Aluminiumtrichlorid portionsweise so hinzugegeben, daß die Reaktionstemperatur jeweils nur wenig über Zimmertemperatur anstieg. Im Anschluß hieran wurde noch drei Stunden gerührt, die Reaktionslösung danach in Eiswasser gegossen und mit HCl angesäuert. Der Niederschlag wurde abgesaugt, gründlich mit H_2O und Chloroform gewaschen und aus Aceton oder Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute: 62 g (61 %);
Schmelzpunkt: 185-186°C (Lit.[126)]: 185°C.

4.1.2. 4-(4-Biphenylyl)-buttersäure

25,4 g (0,1 mol) 4-(4-Biphenylyl)-4-oxobuttersäure wurden mit 0,3 mol 85-proz. Hydrazinhydratlösung, 28,05 g (0,5 mol) fein gepulvertem Kaliumhydroxid und 100 ml Triglykol zwei Stunden unter Rückfluß gekocht. Danach wurde bei einer Ölbadtemperatur

von 215°C ein Gemisch aus Triglykol-Wasser langsam aus der Reaktionslösung überdestilliert.

Nach Abkühlung wurde die Reaktionslösung in Eiswasser gegeben und mit HCl angesäuert. Die ausgefallene Säure wurde abgesaugt und aus Chloroform/n-Hexan (10:1 V/V) umkristallisiert.
Ausbeute: 10 g (41,6 %)
Schmelzpunkt: 118-119°C (Lit.[126]: 118-119°C)

4.2. Darstellung der 4-(4'-Methoxy-4"-Biphenylyl)buttersäure

4.2.1. 4-Methoxybiphenyl[127]

Zu einer aus 300 g Biphenylol-4, 200 g Natriumhydroxid und 700 ccm Wasser hergestellten Lösung des 4-Phenylphenolats wurden unter Wasserkühlung 300 ml Dimethylsulfat so eingetropft, daß die Temperatur nicht über 25°C stieg (bei Temperaturen über 30°C wird die Lösung sofort steif). Dabei mußte mit einem wirksamen KPG-Rührer kräftig gerührt werden. Es wurde noch zwei Stunden weitergerührt, eine Lösung von 100 g technischem Natriumhydroxid in 200 ccm Wasser hinzugegeben, unter fortgesetztem Rühren 30 Minuten auf 90°C erwärmt und über Nacht stehengelassen. Nach gründlichem Waschen mit Wasser wurde das Produkt aus Ethanol umkristallisiert.
Ausbeute: 120 g (40 %; Lit.: keine Angabe)
Schmelzpunkt: 88-89°C (Lit.[128] = 88-89°C).

4.2.2. 4,4-(4'-Methoxy-4"-biphenylyl)-ketobuttersäure[104]

Zu einer Lösung von 100 g (0,59 mol) 4-Methoxybiphenyl und 60 g (0,6 mol) Bernsteinsäureanhydrid in 1 l Nitrobenzol wurden im Eisbad 135 g (ca. 1 mol) Aluminiumtrichlorid portionsweise hinzugefügt. Die Lösung wurde anschließend weitere sechs Stunden bei 0°C und ebenso lange bei Raumtemperatur gerührt. Nach Zugabe von Eiswasser und Ansäuern mit

konz. HCl wurde das Nitrobenzol durch Wasserdampfdestillation entfernt. Der feste Rückstand wurde in zwei Portionen in je 1,5 l Wasser, das je 40 g Natriumcarbonat enthielt, gelöst. Nach Kühlen der heiß gefilterten Lösung auf 0°C fiel ein graugefärbtes Salz aus, das erneut in heißem Wasser gelöst und dann angesäuert wurde. Umkristallisation aus Essigsäure ergab weiße Plättchen.
Ausbeute: 28 g (17,6 %, Literatur: 24,5 %)
Schmelzpunkt: 198°C (Lit.[104]: 200-201°C).

4.2.3. 4-(4'-Methoxy-4"-biphenylyl)-buttersäure [104), 105)]

50 g Zinkpulver, 5 g $HgCl_2$ und 2,5 ml konz. Salzsäure wurden in 75 ml Wasser gegeben und fünf Minuten lang geschüttelt. Die Lösung wurde dann dekantiert und 38 ml Wasser, 86 ml konzentrierte Salzsäure, 50 ml Toluol, 2,5 ml Eisessig und 25 g (0,09 mol) 4,4-(4'-Methoxy-4"-biphenylyl)-ketobuttersäure hinzugegeben. Nach 24 stündigem Erhitzen, wobei alle sechs Stunden 25 ml konzentrierte Salzsäure zugefügt wurden, ließ man das Gemisch abkühlen, trennte die Toluolschicht ab und schüttelte die wäßrige Phase mehrmals mit Ether aus. Die vereinigten Extrakte wurden zur Trockene eingedampft. Umkristallisation aus verdünntem Ethanol ergab weiße Nadeln.
Ausbeute: 12,6 g (55 %, Literatur 20 %)
Schmelzpunkt: 148-149°C (Lit.[104]: 148-149°C).

5. Darstellung der Silbersalze

5.1. Silbercarbonat [129)] und Silberoxid [130)]

Silbercarbonat wurde nach Wolfrom und Lineback[129], Silberoxid nach Helferich und Klein [130] jeweils kurz vor seiner Verwendung dargestellt.

5.2. Darstellung der Carbonsäuresilbersalze [23), 55)]

38 mmol der jeweiligen Säure wurden in 100 ml Ethanol gelöst und mit konzentrierter Natronlauge vorsichtig neutralisiert. Eine Lösung von 40 mmol Silbernitrat in 20-25 ml eines äquivalenten Gemisches aus Ethanol und Wasser wurden unter Ausschluß von Licht langsam hinzugetropft. Der weiße Niederschlag wurde abgesaugt und mit jeweils 1 l Wasser, 1 l Aceton und 1 l Ether gewaschen und anschließend über P_4O_{10} in einem lichtundurchlässigen Exsikkator aufbewahrt. Auf diese Weise wurden die Silbersalze folgender Carbonsäuren dargestellt:
Salicylsäure, 4-(4-Biphenylyl)-buttersäure,
4,4-(4'-Methoxy-4"-biphenylyl)-buttersäure,
Clofibrinsäure.

6. Darstellung der Carbonsäurealkalisalze

Jeweils 20 mmol der entsprechenden Carbonsäure wurden in abs. Ethanol gelöst und eine äquimolare Menge an Alkaliethylat hinzugegeben. Nach kurzem Erhitzen wurde die Lösung eingeengt und das ausfallende Alkalisalz abfiltriert und über P_4O_{10} getrocknet. Auf diese Weise wurden die folgenden Alkalisalze dargestellt:
Na-, K- und Li-Salz der 4-(4-Biphenylyl)-buttersäure, Na-Salz der 4,4-(4'Methoxy-4"-biphenylyl)-buttersäure und Na-Salz der Clofibrinsäure.

7. Darstellung von Diazomethan [131)]

Diazomethan wurde nach einer Vorschrift von De Boer und Backer[131)] dargestellt und als etherische Lösung im Tiefkühlschrank aufbewahrt.

8. Darstellung und Reinigung der benötigten Alkoholkomponenten

8.1. Reinigung des Cholesterols [132]

Cholesterol wurde durch Überführung in das Dibromid und anschließender Abspaltung des Broms mit Zinkstaub gereinigt.

8.2. Methyl-2-O-acetyl-4,6-O-benzyliden-α-D-glucopyranosid 55a wurde aus Methyl-4,6-O-benzyliden-α-D-glucopyranosid [133] nach Jeanloz [134] dargestellt.

Schmelzpunkt: 133-134°C	Lit.: 133-134°C
$[\alpha]_D^{23}$ = +108 (c 1,2 $CHCl_3$)	Lit.: +108
Ausbeute: 27 %	Lit.: 16 %

8.3. Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-α-D-glucopyranosid 54a wurde nach Horton und Lauterback [135] dargestellt.

Schmelzpunkt: 111°C	Lit.: 108-110°C
$[\alpha]_D^{23}$ = +148,2 (c 0,98 $CHCl_3$)	Lit.: +148,8
Ausbeute: 80 %	Lit.: 85 %

9. Experimente zur 1,2-cis,ß-Glycosidsynthese

9.1. Zur Arbeitstechnik

Darstellung und Handhabung der benzylierten Halogenosen erfolgte in einer Atmosphäre von trockenem Stickstoff. Die Glaßgeräte wurden bei 180°C im Trockenschrank aufbewahrt, dann heiß zusammengebaut und über große mit Trockenmittel gefüllte Rohre evakuiert. Anschließend wurde mit Stickstoff gespült. Substanzen wurden im Stickstoffgegenstrom hinzugegeben, Lösungsmittel direkt in das Reaktionsgefäß hineindestilliert, Proben mit verschließbaren Spritzen entnommen.

DC-Untersuchungen erfolgten mit Petrolether/Essigester 5:1.

9.2. Cholesteryl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-ß-D-glucopyranosid 51

2,93 g (4,9 mmol) 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-glucopyranosylbromid 50 [91] wurden unter Ausschluß von Feuchtigkeit in 40 ml Diethylether mit 0,94 g (2,45 mmol) Cholesterin in Gegenwart von 1,8 g (7,45 mmol) Silbersalicylat [41] bei R.T. 3 Stdn. gerührt. Anschließend filtrierte man das Silbersalz ab und engte die Lösung i.Vak. ein. Den Rückstand chromatographierte man an Kieselgel mit dem Laufmittel Toluol/Aceton 100:7 und erhielt so die reinen Anomeren im Verhältnis ß:α 91,5 : 8,5. Ausbeute an 51 nach Umkrist. aus Ethanol 72.4 % mit dem Schmelzpunkt: 96-97°C, $[\alpha]_D^{23} = -0,37^\circ$ (c 1,2 $CHCl_3$)
(Lit. [32] Schmp.: 96-97°C, $[\alpha]_D^{23} = -0,4^\circ$)

9.3. 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranosylbromid 52b

Als Ausgangsprodukt zur Herstellung der Halogenose 7b diente die bereits beschriebene [96] 1-p-Nitrobenzoyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranose 52a. Es erwies sich dabei als günstiger, die Benzylierung des Methyl-α- D-mannopyranosids mit Benzylchlorid in Gegenwart von NaH in Dimethylsulfoxid anstelle von überschüssigem Benzylchlorid vorzunehmen. Das Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosid 57b ergab nach Hydrolyse die 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl- α -D-mannopyranose, deren p-Nitrobenzoylierung direkt das gewünschte 52a ergab.

2 g (3,3 mmol) 52a in 10 ml trockenem Dichlormethan gelöst wurden zu 40 ml einer bei R.T. gesättigten Lösung von HBr in Dichlormethan gegeben. Während der Zugabe kühlte man mit Eis und beließ die Reaktionslösung weitere 2 Stdn. bei 0°C. Nach dieser Zeit war alles 52a umgesetzt (D C mit dem Laufmittel Toluol/Aceton 5:1). Man kühlte auf -65°C, um eine vollständige Abscheidung der p-Nitrobenzoesäure zu erreichen. Nach deren Abtrennung über eine Umkehrfritte engte man die Lösung

bei R.T. i.Vak. ein (1,9 g). 52b wurde als schwach gelber Sirup erhalten, der nicht kristallisiert werden konnte.
$[\alpha]_D^{23}$ = + 105,4° (c 0,21 $CDCl_3$)
^{1}H-NMR: H am C-1, δ =6,48 ppm (d, $J_{1,2}$=1,5 Hz). Ein zweites Signal in diesem Bereich war nicht zu erkennen, daher dürfte fast ausschließlich das α-Anomere vorliegen.
Die Elementaranalyse ergab von der Theorie abweichende Werte, eine Erscheinung, die auch bei anderen perbenzylierten Halogenosen beobachtet wurde [91].

$C_{34}H_{35}O_5Br$ (603,6) Ber. C 67,66 H 5,85 Br 13,25
Gef. C 65,83 H 5,74 Br 14,25

Die Halogenose kann nach Trocknen i. Hochvak. über KOH mehrere Tage im Dunkeln bei -40°C aufbewahrt werden, doch färbt sie sich allmählich braun. Für die nachfolgend beschriebenen Umsetzungen wurde sie jeweils frisch aus 52a hergestellt.

9.4. Umsetzung von 52b mit Alkoholen zu ß-D-Mannosiden (Methode I)

1,9 g (3,2 mmol) 52b in 20 ml trockenen Diethylether wurden unter Feuchtigkeitsausschluß mit 1,6 mmol der Alkoholkomponente in Gegenwart von 4,8 mmol Silbersalicylat (bzw. Ag_2O) umgesetzt. Man erhitzte die Suspension unter Rühren 3-5 Stdn. unter Lichtausschluß und verfolgte den Reaktionsverlauf dünnschichtchromatographisch. Nach vollständigem Verbrauch von 52b filtrierte man die Silbersalze ab und engte die Lösung bei 60-70°C i.Vak. ein. Der Rückstand wurde an Kieselgel chromatographiert.

9.5. Umsetzung von 52b mit Alkoholen zu α-D-Mannosiden (Methode II)

Die Umsetzung erfolgte analog der bereits früher beschriebenen von 50 zu α-D-Glucosiden [32].
1,9 g (3,2 mmol) 52b in 30 ml trockenem Tetrahydrofuran wurden mit 1,6 mmol des Alkohols in Gegenwart von 1 ml (8,8 mmol) 2,6-Lutidin 48 Stdn. bei R.T. gerührt. Anschließend entfernte man das 2,6-Lutidin durch mehrfaches Ausschütteln mit verd.

HCl, wusch mit $NaHCO_3$-Lösung, anschließend mit H_2O und engte i.Vak. ein. Den Rückstand chromatographierte man anschliessend an Kieselgel.

9.6. Cholesteryl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-ß-D-mannopyranosid 56a
Hergestellt nach Methode I

Chromatographie an Kieselgel mit dem Laufmittel Petrolether/Essigester 100:15 ergab in 54 % Ausb. 56a als farblose Kristalle (aus Ethanol) mit dem Schmp.: 123°C, $[\alpha]_D^{23}$= -50,9° (c 1,0 $CHCl_3$)
^{13}C-NMR: Anomeres C, δ=99,82 ppm. Im gekoppelten Spektrum tritt hierfür ein Dublett mit J_{CH} = 153,8 Hz auf.

$C_{61}H_{80}O_6$	(909,3)	Ber.	C 80,57	H 8,87
		Gef.	C 80,80	H 9,01

9.6.1. Cholestan-3ß-yl-ß-D-mannopyranosid 56d

0,28 g 56a wurden in 20 ml Dioxan in Gegenwart von 0,2 g Palladium auf Aktivkohle während 3 Stdn. unter Rühren bei 50 bar H_2-Überdruck hydriert. Nach Abfiltrieren des Katalysators engte man die Lösung ein und kristallisierte aus Methanol. Ausbeute 137,4 mg = 81 %, Schmp.: 201-3°C, $[\alpha]_D^{23}$= -35,9° (c 0,15 Pyridin).
Die Verbindung 56d wurde von Tanaka et al [97] durch ^{13}C-NMR-Spektroskopie charakterisiert, ohne daß Darstellungsweise oder sonstige physikalische Daten angegeben sind.

^{13}C-NMR (C_5H_5N):	99,3		76,97		29,9		34,9	
Literatur [97]	99,2	(C-1)	76,9	(C-3')	29,9	(C-2')	34,8	(C-4')

$C_{33}H_{58}O_6$	(550,8)	Ber.	C 71,96	H 10,61
		Gef.	C 71,38	H 10,73

9.6.2. Cholesteryl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosid 57a

Hergestellt nach Methode II ohne Optimierung. Ausbeute: 23,6 % neben 2,1 % des ß-Anomeren 56a Schmp.: 130,5°C (aus Ethanol) $[\alpha]_D^{22}$ = +17° (c 0,3 $CHCl_3$)
^{13}C-NMR: Anomeres C δ = 95,87 ppm. Im gekoppelten Spektrum trat hierfür ein Dublett mit J_{CH} = 167,7 Hz auf.

$C_{61}H_{80}O_6$ (909,3) Ber. C 80,57 H 8,87
Gef. C 80,85 H 9,13

9.7. Methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-ß-D-mannopyranosyl)-2,3,4-tri-O-acetyl-α-D-glucopyranosid 56c

Als Alkoholkomponente wurde Methyl-2,3,4-tri-O-acetyl-α-D-glucopyranosid [135] 54a verwendet. Methode I; Reaktionszeit: 12 Stdn. In diesem Falle ließen sich geringe Mengen des α-Anomeren 57c in der D C (Laufmittel: Petrolether/Essigester 2:1) nachweisen, die sehr ähnliche Laufeigenschaften wie die als Nebenprodukt entstandene 2,3,4,6-Tetra-O-benzyl-D-mannose besaß. Zweimalige Chromatographie an Kieselgel mit einem Petrolether/Essigester-Gemisch (das zweite Mal mit einem durch Pyridin/Acetanhydrid nachacetylierten Gemisch) ergab insgesamt 434 mg (48,4 %) ß-Anomeres 56c und 33 mg (3,7 %) α-Anomeres 57c.

56c war ein farbloses Öl, $[\alpha]_D^{23}$: +15,6° (c 1,24 CH_2Cl_2)
^{13}C-NMR: δ 102,15 ppm (C-1 des ß-Mannosids; im gekoppelten Spektrum J_{CH} = 153,9 Hz), 96,62 ppm (C-1 des α-Glucosids J_{CH} = 171,6 Hz).

Die 1→6-Verknüpfung ließ sich einwandfrei aus dem Vergleich [136] der Verschiebung von C-6 in 56c und 54a im ^{13}C-NMR-Spektrum schließen.

C-6 von 54a δ 61,08 ppm
56c δ 68,20 ppm

$C_{47}H_{54}O_{14}$ (842,9) Ber. C 66,97 H 6,46
Gef. C 66,85 H 6,49

9.7.1. Methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-acetyl-ß-D-mannopyranosyl)-2,3,4-tri-O-acetyl-α-D-glucopyranosid 56f

Nach hydrolytischer Spaltung der Benzylgruppen von 56c, wie bei 56a beschrieben, erhielt man Methyl-6-O-(ß-D-mannopyranosyl)-2,3,4-tri-O-acetyl-α-D-glucopyranosid 56e in 78 % Ausbeute als Öl mit $[\alpha]_D^{23}$=+33,7° (c 1,4 CH_2Cl_2). Durch Acetylierung mit Acetanhydrid in Pyridin überführte man in das kristalline Heptaacetat 56f, Schmp.: 127-128°C (aus n-Hexan/Ether), $[\alpha]_D^{23}$ = +35° (c 0,14 CH_2Cl_2)
M S (mit Hochauflösung): Ber. 650,2069 Gef. 650,2049
$C_{27}H_{38}O_{18}$ (650,6) Ber. C 49,85 H 5,89
Gef. C 49,51 H 5,88

9.7.2. Methyl-6-O-(2,3,4,6-tetra-O-benzyl-α-D-mannopyranosyl)-2,3,4-tri-O-acetyl-α-D-glucopyranosid 57c

farbloses Öl, $[\alpha]_D^{23}$ = + 66,6° (c 0,38 CH_2Cl_2)
^{13}C-NMR: δ 98,3 ppm (C-1 des α-Mannosids), 96,65 ppm (C-1 des α-Glucosids).

Die 1→6-Verknüpfung ließ sich auch hier einwandfrei aus dem Vergleich [136] der Verschiebungen von C-6 in 57c und 54a im ^{13}C-NMR-Spektrum schließen.

C-6 von 54a δ 61,08 ppm
57c δ 65,22 ppm

$C_{47}H_{54}O_{14}$ (842,9) Ber. C 66,97 H 6,46
Gef. C 66,87 H 6,52

9.8. Methyl-2,3,4,6-tetra-O-benzyl-ß-D-mannopyranosid 56b

Bei der Herstellung dieser Verbindung, die zu Vergleichszwecken benötigt wurde, wurden die Bedingungen der Methode I etwas variiert. Methanol wurde in 100-fachem Überschuß verwendet und statt Silbersalicylat verwendete man Ag_2O. Laut dünnschichtchromatographischer Analyse entstand ausschließlich das ß-Mannosid, Schmp.: 69-70°C (aus Methanol), $[\alpha]_D^{24} = -55,1^\circ$ (c 0,44 CH_2Cl_2),

^{1}H-NMR: δ 3,58 ppm (OCH_3-Gruppe). Das entsprechende α-Methylderivat zeigte δ 3,35 ppm.

$C_{35}H_{38}O_6$	(554,7)	Ber.	C 75,79	H 6,91
		Gef.	C 75,45	H 6,85

9.9. Methyl-2-O-acetyl-3-O-benzyl-4,6,O-benzyliden-α-D-glucopyranosid 55b

Bei der Umsetzung von 52a mit 55a [135] gemäß Methode I (12 Stdn) entstand nicht das erwartete Disaccharid, sondern in einer Ausbeute von 85 % 55b. Schmp.: 91-91,5°C (aus Ethanol), $[\alpha]_D^{23} = +81,2^\circ$ (c 0,5 CH_2Cl_2)

^{1}H-NMR-Spektroskopie: Eingehender Vergleich mit 55a und Methyl-3-O-acetyl-4,6,O-benzyliden-α-D-glucopyranosid sowie Entkopplungsexperimente sicherten die Stellung von Acetyl- und Benzylgruppen in 55b.

Auch die Lage der Signale von C-3 und C-2 des Zuckers im ^{13}C-NMR-Spektrum [136] beweist durch Vergleich von 55a und 55b die Stellung der Substituenten.

		55a	55b
C-3	δ_C	68,85	76,26 ppm
C-2	δ_C	73,64	73,05 ppm

$C_{23}H_{26}O_7$	(414,5)	Ber.	C 66,65	H 6,32
		Gef.	C 66,61	H 6,34

10. Nachweis und Darstellung verschiedener Acylorthoester

10.1. 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-ß-D-glucopyranose 58 [106] wurde aus 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-triphenylmethan-α-D-glucopyranose [137] durch Hydrogenolyse [138] mit H_2/Pd in Dioxan bei 60 atm. im Laborautoklaven dargestellt. Nach Filtration der Lösung wurde das Dioxan abdestilliert, der Rückstand in Ethanol abs. aufgenommen und unumgesetztes Ausgangsprodukt, sowie Triphenylmethan im Tiefkühlschrank sukzessive durch Filtration des Niederschlages und nachfolgendem Einengen und erneuter Filtration entfernt. Das zurückbleibende Produkt wurde am Rotationsverdampfer vom Ethanol befreit und anschließend in Ether aufgenommen. Im Tiefkühlschrank erhielt man weiße Kristalle.

Schmelzpunkt: 127-128°C	Lit.[106] : 128-129°C
$[\alpha]_D^{23}$ = +11,8 (c 1,3 $CHCl_3$)	Lit.[106] : $[\alpha]_D^{25}$ + 12
Ausbeute: ca. 30-40 % (je nach Güte des Katalysators).	Lit.[106] : 50-70

10.2. Darstellung der Halogenosen

10.2.1. Acetobromglucose 62 [139], Acetobromxylose 63 [104] und 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-α-D-glucopyranosylbromid 64 [141] wurden nach den entsprechenden Literaturvorschriften dargestellt. Ihre Daten sind in Tabelle XVIII aufgeführt.

10.2.2. Darstellung von in Position 6 des Pyranoseringes unterschiedlich substituierten 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-D-glucopyranosen

Jeweils 20 mmol der 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-ß-D-glucopyranose wurden in 30 ml trockenem Pyridin gelöst und dazu 22 mmol des benötigten Säurechlorids unter Eiskühlung hinzugegeben. Das Ende der Umsetzung wurde dünnschichtchromatographisch (n Hexan/

Aceton wie 5:1) verfolgt und trat nach ca. 1-3 Stdn. ab dem Ende der Zugabe des Säurechlorids beim Rühren bei Raumtemperatur ein. Das Gemisch wurde in Eiswasser gegeben und anschließend mit Chloroform extrahiert. Die Chloroformphase wurde mehrmals mit Wasser gewaschen, mit Na_2SO_4 getrocknet und anschließend dreimal mit Toluol zur Trockene eingedampft. Der Rückstand wurde aus absolutem Ether, in einem Fall aus abs. Ethanol umkristallisiert. Die Daten der Derivate sind in Tabelle XVIII angegeben.

10.2.3. Darstellung der in Position 6 des Pyranoseringes unterschiedlich substituierten acetylierten Glucohalogenosen

Von den in Punkt 10.2.2. dargestellten Derivaten wurden jeweils 10 mmol in 8 ml mit Bromwasserstoff-Gas gesättigtem Eisessig unter Rühren gelöst und dann 2 Stdn. bei Raumtemperatur stehengelassen. Dann wurde mit etwa 100 ml Chloroform verdünnt und die Lösung mehrmals mit Eiswasser, Natriumhydrogencarbonatlösung und wieder Eiswasser gewaschen. Die Chloroformlösung wurde getrocknet und eingedampft. Der Sirup wurde in absolutem Ether - im Fall des 6-O-Pivaloyl-Derivats in Ethanol - aufgenommen. Im Tiefkühlschrank erhielt man weiße Kristalle. Die Daten sind in Tabelle XIX angegeben.

Tabelle XVIII

Verbindung	Summenformel Molgewicht	Smp °C	$[\alpha]_D^{RT}$ ($CHCl_3$)	Ausbeute %	Smp °C Lit.	$[\alpha]_{D\,Lit.}^{RT}$ ($CHCl_3$)	Ausbeute % Literatur
59	$C_{17}H_{24}O_{11}$ 404,4	113	+5,7 (c 1)	52	110-112	+5,8 (c 1,1)	keine Angabe
60 a)	$C_{21}H_{24}O_{11}$ 452,4	177	-30,5 (c 1,21)	61	132	+32,9 (c 0,4)	92
61	$C_{19}H_{27}O_{11}$ 431,4	99,5	+1.6 (c 1)	55	-	-	-

a) ß-Verbindung; Literatur keine Angaben
(vermutlich α)

59 = 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-propionyl-ß-D-glucopyranose, Literatur: [142]

60 = 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-benzoyl-ß-D-glucopyranose, Literatur: [143]

61 = 1,2,3,4-Tetra-O-acetyl-6-O-pivaloyl-ß-D-glucopyranose, $C_{19}H_{28}O_{11}$ (432,42)

ber: C	H	gef.: C	H
52,78	6,53	51,8	6,26

Tabelle XIX

Verbindung	Summenformel Molgewicht	Smp.: °C	$[\alpha]_D^{RT}$ ($CHCl_3$)	Ausbeute %	Smp.: °C Lit.	$[\alpha]_{D\,Lit}^{RT}$ ($CHCl_3$)	Ausbeute % Lit.
62	$C_{14}H_{19}BrO_9$ 411,2	88-89	+198 (c 1,8)	78	88-89	+ 198 (c 2)	80-85
63	$C_{11}H_{15}BrO_7$ 339,2	102	+272 (c 2,8)	41	102	+ 272	37-42
64	$C_{34}H_{27}BrO_9$ 659,5	129	+124 (c 1,9)	68	129-130	+ 124 (c 2,15)	90
65	$C_{19}H_{21}BrO_9$ 473,3	51	+181 (c 1)	60	52-53	+180,6 (c 0,18)	keine Angabe
66	$C_{15}H_{20}BrO_9$ 424,2	55	+185 (c 1)	65	53	+ 180	keine Angabe
67	$C_{17}H_{24}BrO_9$ 453,28	153,5	+189,3 (c 0,9)	58	-	-	-

Angaben zu Tabelle XIX

62 Acetobromglucose, Literatur: [139]

63 Acetobromxylose, Literatur: [140]

64 2,3,4,6-Tetra-O-benzoyl-α-D-glucopyranosylbromid, Literatur: [141]

65 2,3,4 -Tri-O-acetyl-6-O-benzoyl-α-D-glucopyranosylbromid, Literatur: [143]

66 2,3,4 -Tri-O-acetyl-6-O-propionyl-α-D-glucopyranosylbromid, Literatur: [144]

67 2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-pivaloyl-α-D-glucopyranosylbromid,

$C_{17}H_{25}O_9$ Br (453,28)	Ber.	C	H	Gef.:	C	H
		45,05	5,56		45,3	5,32

10.3. Arbeitstechnik

Darstellung und Handhabung der Acylorthoester als auch ihre Folgereaktionen erfolgten in einer Atmosphäre von trockenem Stickstoff. Die Glasgeräte wurden bei 180°C im Trockenschrank aufbewahrt und heiß zusammengebaut, anschließend mehrmals evakuiert und mit Stickstoff belüftet. Feste Ausgangssubstanzen wurden im Vakuum über Trockenmittel im Exsikkator oder unter Inertgas im Tiefkühlschrank aufbewahrt. Lösungsmittel und Substanzen wurden direkt in das Reaktionsgefäß destilliert bzw. im Stickstoffgegenstrom zugegeben. Lösungsmittel wurden im Ölpumpenvakuum bei tiefen Temperaturen oder über lange Trockenrohre im Wasserstrahlvakuum entfernt, Filtrationen über Umkehrfritten oder, zur Entfernung kolloidaler Silbersalze, durch Druckfiltration mit Stickstoff über Membranfilter vorgenommen. Alle verwendeten Glasgeräte verfügten über Hähne zur Stickstoff Zu- oder Überleitung. Probenentnahme aus Lösungen erfolgte mit Spritzen (bei Bedarf verschließbar) über Septen oder im Stickstoffgegenstrom. NMR-Spektren reaktiver Zwischenstufen wurden - wenn nötig - unter Inertgas in NMR-Röhrchen gefüllt oder in abgeschmolzenen Röhrchen aufgenommen. Umfüllen erfolgte in geschlossenen Gefäßen über Verbindungsrohre. Abgewogen, gelöst und in Küvetten gefüllt, wurden empfindliche Substanzen im Stickstoffzelt. Kristalline Acylorthoester konnten auch kurzfristig an der Luft gehandhabt werden. Ihre Lösungen wurden unter Zugabe eines Tropfens von trockenem 2,6-Lutidin im Tiefkühlschrank aufbewahrt. Nach erfolgter Abreaktion hydrolyseempfindlicher Substanzen oder Intermediate konnten die stabilen Endprodukte durch Chromatographie oder Umkristallisation erhalten oder gereinigt werden. Bei Reaktionen, bei denen lichtempfindliche Silbersalze verwendet wurden, wurde das Reaktionsgefäß mit Alu-Folie umwickelt.

10.4. Darstellung der Acylorthoester [59), 60)]

5 mmol des jeweiligen Glucopyranosylbromids wurden in ca. 30 ml trockenem Tetrahydrofuran gelöst und 5,5 mmol des benötigten Carbonsäuresilbersalzes hinzugegeben. Anschließend wurde bei Raumtemperatur oder, wenn nötig, bei tieferen Temperaturen bis zur Abreaktion der Halogenose (Dünnschichtchromatographie, Toluol/Aceton wie 5:1) gerührt. Die Reaktionen waren nach sechs bis zwölf Stunden beendet. Das Silberbromid wurde über eine Umkehrfritte oder durch Druckfiltration und das Lösungsmittel dann bei Raumtemperatur im Vakuum vollständig entfernt. Der zurückbleibende Sirup wurde unter heftigem Rühren in abs. Ether aufgenommen, wobei er entweder spontan kristallisierte oder im Tiefkühlschrank zur Kristallisation gebracht werden mußte. Nach Filtration wurde das Produkt gesammelt und im Tiefkühlschrank aufbewahrt.

Anmerkung: Es gelang trotz mehrfacher Filtration (Ausbeuteverluste) nicht in allen Fällen, kolloidales Silberbromid restlos zu entfernen.

Tabelle XX Darstellung von Acylorthoestern

Verbindung	δ_{H_1} (ppm)	$J_{H_{1,2}}$ (Hz)	δ_{CH_3}-orthoacetyl (ppm)	Ausbeute in % [a]	Bemerkung
27 [b]	5,83	5,60	1,97 (exo)	80 %	kristallin isolierbar
69	5,85	5,50	1,96 (exo)	80 %	kristallin isolierbar
71	5,84	5,50	1,97 (exo)	75-80 %	kristallin isolierbar
73	5,85	5,55	1,96 (exo)	75-80 %	kristallin isolierbar
75	5,61	5,60	1,63 (endo)	ca.40 %	als Öl rein isolierbar
77	5,84	5,60	1,90 (exo)	60-65 %	amorph,nicht rein isolierbar
78	5,71	5,13	1,95 (exo) 1,91 (endo)	65 %	entsteht bei -10-0°C, nicht isolierbar
80	5,7-5,8 ?	-	-	-	amorphes Pulver, nicht rein zu isolieren

a) bestimmt aus dem ^{1}H-NMR-Sepktrum durch Vergleich der Integrationen des Dubletts des Protons am C-1-Atom des jeweiligen Acylorthoesters zu denen der Acetyl-Protonen-Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum

b) Literatur 59) und 60)

Tabelle XXI Nomenklatur der Acylorthoester

Nr. der Verbindung	Nomenklatur der Verbindung
27	3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-[1-(4-(4-biphenylyl)butyryloxy)ethyliden]α-D-glucopyranose
69	3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-[1-(4-(4'-methoxy-4''-biphenylyl)butyryloxy)ethyliden]α-D-glucopyranose
71	3,4-Di-O-acetyl-6-O-propionyl-1,2-O-[1-(4-(4-biphenylyl)butyryloxy)ethyliden]α-D-glucopyranose
73	3,4-Di-O-acetyl-6-O-propionyl-1,2-O-[1-(4-(4'-methoxy-4''-biphenylyl)butyryloxy)ethyliden]α-D-glucopyranose
75	3,4-Di-O-acetyl-6-O-pivaloyl-1,2-O-[1-(4-(4-biphenylyl)butyryloxy)ethyliden]α-D-glucopyranose
77	3,4-Di-O-acetyl-6-O-benzoyl-1,2-O-[1-(4-(4-biphenylyl)butyryloxy)ethyliden]α-D-glucopyranose
78	3,4-Di-O-acetyl-1,2-O-(1-(4-(4-biphenylyl)butyryloxy)ethyliden]α-D-xylopyranose
80	3,4,6-Tri-O-benzoyl-1,2-O-[1-(4-(4'-methoxy-4''-biphenylyl)butyryloxy)benzyliden]α-D-glucopyranose

Tabelle XXII Daten der für weitere Experimente rein isolierten Acylorthoester

Verbindung	Summenformel (Molgewicht)	Smp.: (°C)	$[\alpha]_D^{RT}$	$C_{ber.}$	$H_{ber.}$	$C_{gef.}$	$H_{gef.}$	Ausbeute in %	Umkristallisiert aus
27 a)		85-90	+13,5 (c 3,51 CH_2Cl_2)	-	-	-	-	65	abs. Ether
69	$C_{31}H_{36}O_{12}$ (600,62)	112,5	+17,4 (c 1,15 $CHCl_3$)	61,99	6,04	61,73	6,1	71	abs. Ether
71	$C_{31}H_{36}O_{11}$ (584,62)	78-79	+15,0 (c 1,1 $CHCl_3$)	63,69	6,21	63,57	6,28	34 b)	Ether/n-Hexan 10 3
73	$C_{32}H_{38}O_{12}$ (614,64)	110,5-111	+47,0 (c 0,2 $CHCl_3$)	62,53	6,23	62,58	6,32	23 b)	Ether/n-Hexan 10 3

a) Literatur 59) und 60)

b) ohne unreine Fraktionen

Tabelle XXIII

10.5. Chemische Verschiebungen von Acylorthoestern anhand einiger Beispiele

Protonen	Acylorthoester 69 δ (ppm)	Acylorthoester 71 δ (ppm)	Art des Signals
Proton an C-1	5,85	5,84	Dublett (1H)
Proton an C-2	4,47	4,47	Doppel-Dublett mit Feinaufspaltung (1H)
Proton an C-3	5,22	5,21	Triplett (1H)
Proton an C-4	4,92	4,93	Doppel-Dublett mit Feinaufspaltung (1H)
Proton an C-5	3,85 - 4,02 (verdeckt)	3,85 - 4,03	Multiplett (1H)
Porton an C-6	4,22	4,23	Dublett (2H) H_6 u. H_6' chemisch äquivalent
Protonen der CH_3-orthoacetyl-Gruppe	1,97 (exo)	1,96 (exo)	Singulett (3H)
Protonen der Acetylgruppen	2,07	2,07	Multiplett (9H im Falle 69 und 6H im Falle 71)
Protonen der Propionylgruppen	-	1,12 und 2,2-2,51	bei 1,12 Triplett, Quartett liegt unter Signalen der Buttersäure-Protonen
Protonen der Buttersäure-CH_2-Gruppen	1,80-2,80	1,84-2,80	Multiplett (6H)
Protonen am Biphenyl	6,92-7,1	7,18-7,66	Multiplett (9H im Falle von 69 und 8H im Falle von 71) - doppelte p-Substitution erkennbar
Protonen der p-OCH_3-Gruppe	3,83	-	Singulett (3H)

10.6. Darstellung der 1-ß-D-Acylverbindungen

10.6.1. Darstellung durch thermische Umlagerung aus den Acylorthoestern

Die entsprechenden Acylorthoester wurden in $CHCl_3$ bzw. $CDCl_3$ unter Zugabe einer äquivalenten Menge an 2,6-Lutidin gelöst und 9 Stunden unter Rückfluß erhitzt. Die Ausbeuten lagen laut ^{1}H-NMR-spektroskopischer Untersuchung bei 100 %. Umkristallisation wie in 10.5.3. beschrieben.

10.6.2. Darstellung durch Umlagerung mit N,N-Tetramethylharnstoff-Trifluormethansulfonsäure (im ^{1}H-NMR-Röhrchen)[58)]

Die jeweiligen Acylorthoester wurden in $CDCl_3$ gelöst und mit 1/10 molaren Mengen des Gemisches aus N,N-Tetramethylharnstoff-Trifluormethansulfonsäure (2:1) in Dichlormethan (1-molar in bezug auf N,N-Tetramethylharnstoff) bei Raumtemperatur versetzt. Nach 1 Minute waren die Acylorthoester laut ^{1}H-NMR-Spektrum zu 100 % umgelagert.

10.6.3. Darstellung aus den jeweiligen Halogenosen zu Vergleichszwecken

5 mmol des benötigten Glucopyranosylbromids wurden in 30 ml Ether gelöst und 5,5 mmol Carbonsäuresilbersalz hinzugegeben. Anschließend wurde bei Raumtemperatur unter Ausschluß von Feuchtigkeit so lange gerührt, bis dünnschichtchromatographisch (n-Hexan/Aceton 3:1) keine Halogenose mehr nachzuweisen war. Die Lösung wurde anschließend durch mehrmalige Filtration vom Silbersalz befreit. Im Tiefkühlschrank erhielt man nach einiger Zeit weiße Kristalle. Ausbeuten 60-75 %.

Tabelle XXIV Daten der 1-ß-Acylverbindungen

Verbindung	Smp.: (°C)	$[\alpha]_D^{RT}$ ($CHCl_3$)	δ_{H_1} (ppm)	$J_{H_{1,2}}$ (Hz)
68 [a1]	148	-2,7 (c 1,93)	5,78	7,0
70	154	-3,8 (c 0,27)	5,76	7,0
72	130	-2,4 (c 1,0)	5,76	6,8
74	133	-7,4 (c 0,23)	5,76	6,8
81	126	-25,0 (c 0,76)	5,71	7,3
82	130,5	-4,1 (c 1,0)	5,73	7,5
83 [a2]	190	-34,9 (c 0,8)	5,82	7,0

[a1] Literatur 59) und 60)

[a2] Literatur 98)

Tabelle XXV Nomenklatur und Elementaranalysen der 1-ß-Acylverbindungen

Verbindung	Summenformel (Molgewicht)	Nomenklatur	C_{ber}	H_{ber}	C_{gef}	H_{gef}
68 [a1]		2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-O-[4-(4-biphenylyl) butyryl] ß-D-glucopyranose	-	-	-	-
70	$C_{31}H_{36}O_{12}$ (600,62)	2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-O-[4-(4'-methoxy -4"-biphenylyl)butyryl]ß-D-glucopyranose	61,99	6,04	61,39	6,14
72	$C_{31}H_{36}O_{11}$ (584,62)	2,3,4-Tri-O-acetyl-6-O-propionyl-1-O-[4-(4-biphe- nylyl-butyryl]ß-D-glucopyranose	63,69	6,21	63,52	6,19
74	$C_{32}H_{38}O_{12}$ (614,64)	2,3,4-Tri-O-acetyl-6-propionyl-1-O-[4-(4'- methoxy-4"-biphenylyl)-butyryl]ß-D-glucopyranose	62,53	6,23	62,52	6,20
81	$C_{27}H_{30}O_{9}$ (498,53)	2,3,4-Tri-O-acetyl-1-O-[4-(4-biphenylyl) butyryl]ß-D-xylopyranose	65,05	6,07	65,05	6,09
82	$C_{24}H_{29}ClO_{11}$ (524,94)	2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-1-O-[2-(p-chlorphenyl)- 2-methyl-propionyl]-ß-D-glucopyranose	54,50	5,53	53,90	5,55
83 [a2]		2-3-Di-O-acetyl-4,6-O-benzyliden -1-O-[4-(4-biphenylyl)butyryl]ß-D-glucopyranose	-	-	-	-

[a1] siehe Literatur 59) und 60)

[a2] siehe Literatur 98)

11. Kreuzungsexperimente

11.1. Messung der Halbwertszeit der zum Kreuzungsexperiment benutzten Acylorthoester 27, 69, 71 und 73

Die Bestimmung der Halbwertszeit erfolgte jeweils durch Vergleich der Fläche des Dubletts des Protons am anomeren Kohlenstoff des abnehmenden Acylorthoesters relativ zur Fläche des Dubletts des Protons am anomeren Kohlenstoff der entstehenden 1-ß-Acylverbindung. Dazu wurden Proben der Substanzen in bei -198°C evakuierten und dann abgeschmolzenen NMR-Röhrchen im Falle von 27 bei 64°C, sonst bei 70°C fortlaufend und unter sonst gleichen Bedingungen ^{1}H-NMR-spektroskopisch vermessen. Als Lösungsmittel diente über Molekularsieb getrocknetes, weitgehend säurefreies $CDCl_3$ und TMS als interner Standard.

Die Auswahl des Lösungsmittels wurde unter dem Gesichtspunkt getroffen, daß eine ausreichende Trennung der Dubletts untereinander und von anderen Signalen im Spektrum bei Spreizung des Spektrums um den Faktor 10 und bei der notwendigen Vergrößerung der Signale möglich war. Außerdem mußte, aus Gründen der zeitlichen Limitierung der Meßzeit, die Temperatur bei der Messung höher sein als bei den späteren Kreuzungsexperimenten. Säurespuren, die Nebenreaktionen und eventuell auch die Umlagerung fördern, können in $CDCl_3$ allerdings nicht ganz ausgeschlossen werden. Die durch Säuren besonders begünstigte Hydrolyse war jedoch nach Beendigung der Messung nicht festzustellen.

11.2. Zur Auswertung der Messungen

Die Auswertung erfolgte durch Ausplanimetrieren der Dublett-Flächen mit dem "Ott-Polarplanimeter". Dabei wurde die An-

nahme gemacht, daß die Reaktion von 1. Ordnung ist, d.h. die Summe der Flächen beider Dubletts zu jeder Zeit als konstant angesehen werden kann. Dies wurde durch Messungen bei verschiedenen Konzentrationen am Beispiel des Derivats 71 überprüft. Als Beginn der Messung wurde das Erreichen der eingestellten Temperatur der Probe im Magneten (nach ca. 10 Minuten) festgesetzt. Wegen der teilweisen Überschneidung der sich gegenüberstehenden Peaks der zu beobachteten beiden Dubletts,wurden die Einzelpeaks unter Berücksichtigung idealer Peaksymmetrie ausgezeichnet. Aus der Differenz der Gesamtfläche des sich überlappenden Signals und des eingezeichneten symmetrischen Peaks wurden die Beiträge der Einzelflächen berechnet. Ebenso wurde in den Fällen verfahren, in denen eine geringe Überschneidung des bei höherem Feld liegenden Peaks des H_1-Dubletts der 1-ß-Acylverbindung mit Signalen anderer Protonen auftraten. Wegen dieser Überschneidungen muß mit einem gewissen Fehler gerechnet werden. Die Einzelflächen der Peaks jedes der Dubletts - besonders der 1-ß-Acylverbindungen - waren infolge naheliegender Signale anderer Protonen der 1-ß-Acylverbindungen nicht immer gleich groß. Dies mußte berücksichtigt werden. Die zur Kontrolle gebildeten Quotienten der Flächen der einzelnen Peaks jedes Dubletts blieben während der Messung relativ konstant oder änderten sich gleichmäßig. Die ausplanimetrierten Flächeneinheiten wurden für jede Messung auf 100 normiert. Die Halbwertszeit wurde dann graphisch bestimmt. In den nachfolgenden Tabellen sind bereits die ermittelten relativen Flächen der Dubletts in % aufgeführt.

Tabelle XXVI Ermittlung der Halbwertszeit des Acylorthoesters 27

Zeit in Min.	rel. Fläche Dublett H_1 von 27 in %	rel. Fläche Dublett H_1 von 68 in %
10	76,0	24,0
30	72,2	27,8
42	70,5	29,5
62	65,2	34,8
72	61,8	38,2
90	56,0	44,0
100	55,1	44,9
110	53,6	46,4
120	51,9	48,1
145	46,8	53,2
173	38,1	61,9
263	28,5	71,5

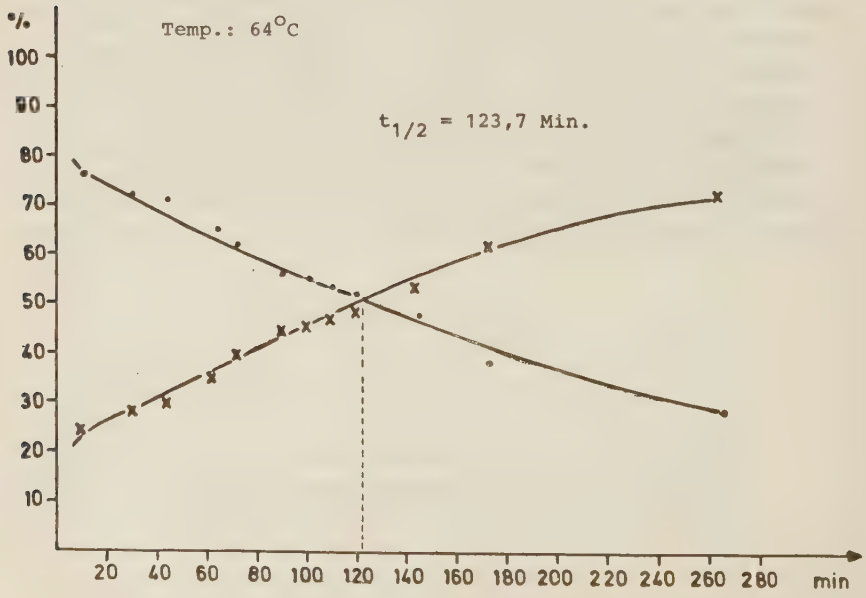


Tabelle XXVII Ermittlung der Halbwertszeit des Acylorthoesters 69

Zeit in Min.	rel. Fläche Dublett H_1 von 69 in %	rel. Fläche Dublett H_1 von 70 in %
28	57,2	42,8
34	53,8	46,2
40	50,8	49,2
47	45,4	54,6
53	44,6	55,4
60	41,8	58,2
71	36,7	63,3

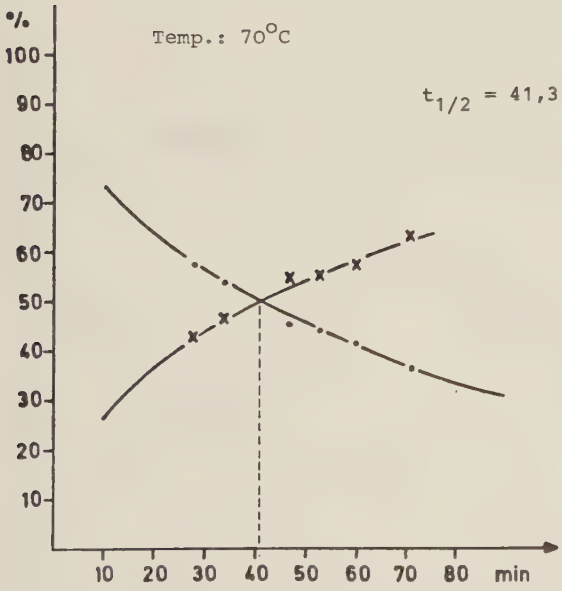


Tabelle XXVIII Ermittlung der Halbwertszeitdes Acylorthoesters 71
Einwaage 80 mg in 1 ml $CDCl_3$

Zeit in Min.	rel. Fläche Dublett H_1 von 71 in %	rel. Fläche Dublett H_1 von 72 in %
7	67,2	32,8
11	59,3	40,7
30	50,0	50,0
34	44,4	55,6
47	35,1	64,9
58	33,2	66,8
74	24,5	75,5
89	21,0	79,0

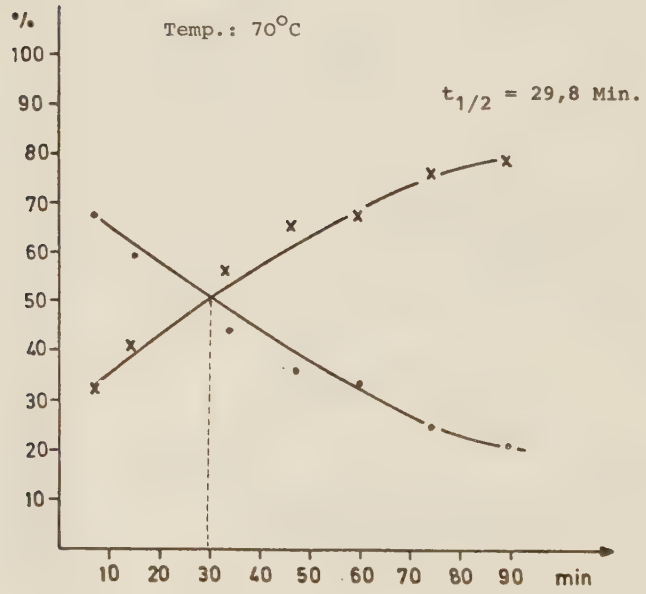


Tabelle XXIX Ermittlung der Halbwertszeit des Acylorthoesters 71
Einwaage 37 mg in 1 ml $CDCl_3$

Zeit in Min.	rel. Fläche Dublett H_1 von 71 in %	rel. Fläche Dublett H_1 von 72 in %
4	71,3	28,7
8	64,6	35,4
16	62,5	37,5
19	59,6	40,4
29	56,2	43,8
33	45,1	54,9
41	44,6	55,4
46	41,4	58,6
55	36,4	63,6

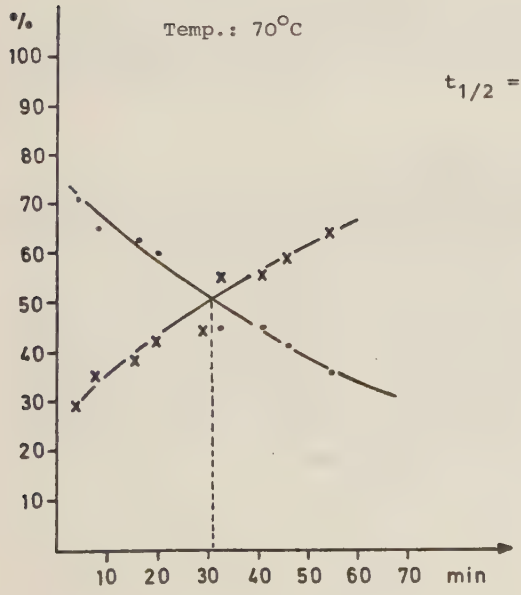
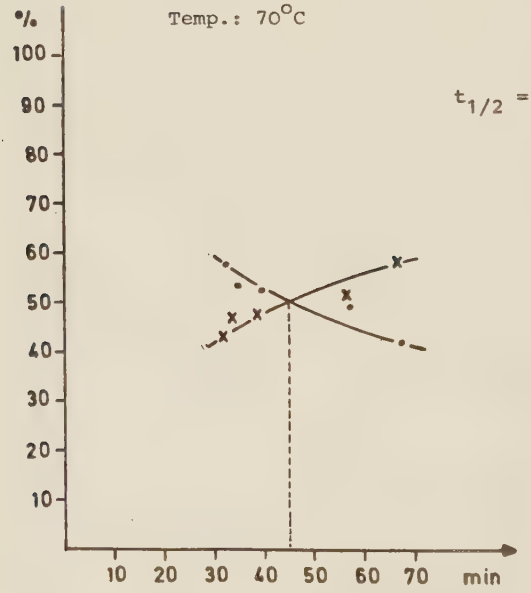


Tabelle XXX Ermittlung der Halbwertszeit des Acylorthoesters 73

Zeit in Min.	rel. Fläche Dublett H_1 von 73 in %	rel. Fläche Dublett H_1 von 74 in %
32	57,4	42,6
34	53,7	46,3
39	53,0	47,0
57	48,8	51,2
67	41,9	58,1



11.3. Durchführung der Kreuzungsexperimente

Jeweils äquimolare Mengen der Acylorthoester 27/73 und 69/71 wurden paarweise in wasserfreiem Methylenchlorid gelöst und unter Zugabe von einem Tropfen an trockenem 2,6-Lutidin bis zum vollständigen Abreagieren der Acylorthoester (ca. 36 Stunden) unter Rückfluß erhitzt. Dünnschichtchromatographisch waren nach dreifacher Entwicklung mit n-Hexan/Isopropanol (10:0,5) nur schwach getrennte Flecken sichtbar.

11.4. Zur Bestimmung der Extinktionskoeffizienten wurden jeweils genau eingewogene Proben der entsprechend Punkt 10.6.3. dargestellten und eindeutig identifizierten 1-ß-Acylverbindungen 68, 70, 72 und 74 in CH_2Cl_2 gelöst und die Extinktion bei 258 nm gemessen. Die Daten gehen aus Tabelle XXXI hervor.

11.5. Für die 1-ß-Acylverbindungen 68, 70, 72 und 74 wurden die optimalen hochdruckflüssigkeitschromatographischen Trennungsbedingungen ermittelt. Sie sind unter den Abbildungen III und IV angegeben.

11.6. Die direkte hochdruckflüssigkeitschromatographische Untersuchung durch Probenentnahme aus den nach den Abreaktionen der Acylorthoester nicht weiter veränderten Reaktionslösungen ergab bei beiden Kreuzungspaaren jeweils alle vier Produkte 68, 70, 72 und 74 in den in Tabelle V angegebenen Anteilen. Die Behandlung der 1-ß-Acylverbindungen jeweils paarweise (68/74 und 70/72),wie in Punkt 11.3. beschrieben, ergab keine Veränderung in der Zahl und in der Art der eingesetzten Verbindungen.

Tabelle XXXI Bestimmung der Extinktionskoeffizienten der Verbindungen 68, 70, 72 und 74 (nach Lambert und Beer)

Verbindung	Molgewicht	E	C (mg/ml)	C (mol/l)	ε
68	570,59	1,793	2,50/150	$2,9 \cdot 10^{-5}$	61800
70	600,67	1,696	2,50/150	$2,8 \cdot 10^{-5}$	60500
72	587,62	1,607	2,50/150	$2,8 \cdot 10^{-5}$	57400
74	614,64	1,504	2,50/150	$2,7 \cdot 10^{-5}$	55700

12. Untersuchungen zum Hydrolyseverhalten von Acylorthoestern

12.1.1. 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-ß-D-glucopyranose 84 wurde nach Hendricks, Wulf und Liddel [114] dargestellt.

12.1.2. 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose 85 wurde nach Helferich und Zirner [24] dargestellt.

12.1.3. 2,3,4,6-Tetra-O-acetyl-α-D-glucopyranose 86 wurde nach Georg [115] dargestellt. Sie konnte erst nach mehrmaliger Umkristallisation aus Ether angereichert werden; eine vollständige Abtrennung vom ß-Derivat 84 gelang nicht. Die außerordentlich schlechten Kristallisationseigenschaften erforderten für jedes Umkristallisieren mehrere Wochen aufbewahren im Tiefkühlschrank.

12.1.4. 1,3,4,6-Tetra-O-acetyl-D-mannopyranose 87 [116] wurde ausgehend von D-Mannose analog der von Helferich und Zirner [24] für 85 beschriebenen Methode dargestellt.

12.1.5. 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-trichloracetyl-1-O-[4-(4-biphenylyl)butyryl]ß-D-glucopyranose 88 wurde aus 3,4,6-Tri-O-acetyl-2-O-trichloracetyl-α-D-glucopyranosylbromid [145] wie in 10.6.3. beschrieben, dargestellt. Ausbeute 78 %.

12.1.6. 3,4,6-Tri-O-acetyl-1-O-[4-(4-biphenylyl)butyryl]ß-D-glucopyranose 89 wurde aus 88 durch Abspaltung der Trichloracetylgruppe mit Ammoniak in trockenem Dioxan dargestellt. Dazu wurde 2 Minuten lang Ammoniak duch eine Lösung von 1 g 88 in 15 ml Dioxan geleitet, fünf Minuten gerührt und anschließend i. Ölpumpenvak. zur Trockene eingeengt. Umkristallisation aus Ether/n-Hexan ergab weiße Kristalle. Ausbeute: 0,65 g (81 %).

Tabelle XXXII Daten der Vergleichssubstanzen

Verbindung	Smp.: °C	$[\alpha]_D^{RT}$	Smp.: °C Literatur	$[\alpha]_D^{RT}$ Literatur
84	136-138	-3,62 (c 0,94 C_2H_5OH)	136-138	-3,0 (c 1 C_2H_5OH)
85	100-101,5	+139,3 (c 3,5 $CHCl_3$)	98-100	+ 141,1 (c 3,2 $CHCl_3$)
86	86-89	+131,0 (c 2 $CHCl_3$)	99-100	+ 134,8 (c 3,6 $CHCl_3$)
87 a)	132-133	-24,2 (c 1,75 $CHCl_3$)	164-165 für die reine ß-Verbindung	-23,6 (c 1,4 $CHCl_3$)
88 b)	157	+12,1 (c 1,3 $CHCl_3$)	-	-
89	130	+8,6 (c 0,3 $CHCl_3$)	-	-

a) Gemisch aus α und ß wie 5:1

b) $C_{30}H_{31}Cl_3O_{11}$ (674,19)

$C_{ber.}$	$H_{ber.}$	$C_{gef.}$	$H_{gef.}$
53,45	4,64	53,27	4,66

12.2. Abfangreaktion mit Diazomethan zum Nachweis des sauren Orthoesters [3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1'-hydroxy-ethyliden)α-D-glucopyranose] 90
Zur Arbeitstechnik s. Punkt 10.3.

Zu Lösungen von jeweils 1 g (1,7 mmol) Acylorthoester 27 in trockenem Aceton wurden 170 µl 2,6-Lutidin (1,85 mmol) und im ersten Fall 35 µl H_2O, im zweiten Fall 36 µl D_2O (jeweils 1,7 mmol) hinzugefügt. Zu den Lösungen gab man 12 ml (einer auf 200 ml 1,9 g Diazomethan enthaltenden) Diazomethan-Ether-Lösung. Die Zweiphasengemische wurden anschließend 4 Stunden lang bei 10°-15°C intensiv gerührt. Nach Zugabe von Molekularsieb 4 Å wurden die Lösungen im Vakuum zur Trockene eingeengt. Auftrennung auf mit Ammoniak präparierten Kieselgelsäulen mit trockenem Chloroform als Eluens ergab jeweils 10-15 % unumgesetztes 27 und im ersten Fall ca. 23 % des 1,2-Methylorthoesters 91a, im zweiten Fall ca. 43 % des deuterierten 1,2-Methylorthoesters 91b (in verschiedenen Fraktionen, s.u.). Die ^{1}H-NMR-spektroskopischen Daten sind in den Tabellen XI und XXXIII angegeben.

91a: $[\alpha]_D^{23} = +33{,}2$ (c 0,9 $CHCl_3$)

Lit.: [25] $[\alpha]_D^{23} = +34{,}0$ (c 1,86 $CHCl_3$)

91b: Fraktion 1: $[\alpha]_D^{23} = +32{,}4$ (c 0,7 $CHCl_3$)
Fraktion 2: $[\alpha]_D^{23} = +25{,}9$ (c 0,87 $CHCl_3$)
Fraktion 3: $[\alpha]_D^{23} = +14{,}9$ (c 2,75 $CHCl_3$)

Die 1,2-Methylorthoester waren leicht gelbgefärbte Öle. Fraktion 2 war mit 1,2-Ethylorthoester 92 (s.u.), Fraktion 3 mit unumgesetztem Acylorthoester 27 verunreinigt. Eine genaue Bestimmung des Konfigurationsisomerenverhältnisses war deshalb nicht möglich. Die Abschätzung aus dem ^{1}H-NMR-spektroskopischen Integrationsvergleich ergab zwischen 15 und 30 % Anteil an endo-Isomer (30 % bei der reinen Fraktion 1).

12.2.1. Darstellung des 1,2-Methylorthoesters [3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1'-methoxy-ethyliden)α-D-glucopyranose] 91a zu Vergleichszwecken

Ein Gemisch von 4 g (9,7 mmol) in THF gelöster Acetobromglucose 62, 1 ml (ca. 28 mmol) abs. Methanol und 3 g (ca. 12 mmol) Ag_2CO_3 wurde 48 Stunden unter Ausschluß von Feuchtigkeit gerührt. Nach Filtration über eine Umkehrfritte wurde ein Teil des Reaktionsgemisches auf einer mit Ammoniak präpariertem Kieselgel gefüllten Säule (n-Hexan/Essigester 5:1) aufgetrennt. Ausbeute ca. 50 %.

$$[\alpha]_D^{23} = + 34,8 \text{ (c 1 } CHCl_3)$$

Die ^{1}H-NMR-spektroskopischen Daten stimmen mit denen des aus dem sauren Orthoester 90 entstandenen Produktes und mit denen von Lemieux [46] beschriebenen überein.
exo/endo ca. 24:7 (bestimmt aus dem ^{1}H-NMR-spektroskopischen Integrationsvergleich der CH_3-orthoacetyl-Gruppen).

12.2.2. Entstehung des 1,2-Ethylorthoesters 92

Die Fraktion 2 der säulenchromatographischen Auftrennung der Abfangreaktion des sauren Orthoesters 90 war stark angereichert mit 1,2-Ethylorthoester [3,4,6-Tri-O-acetyl-1,2-O-(1'-ethoxy-ethyliden)α-D-glucopyranose] 92. Die ^{1}H-NMR-spektroskopischen Daten stimmen exakt mit denen von Lemieux [46] für den 1,2-Ethylorthoester 92 beschriebenen überein (s. Tabellen XI und XXXIII). Die Ausbeute und das Konfigurationsisomerenverhältnis wurden nicht bestimmt.

Tabelle XXXIII Kopplungskonstanten (in Hz) nach Lemieux [46] und daraus berechnete Diederwinkel (in Grad)

Derivate	$J_{1,2}$	$J_{2,3}$	$J_{3,4}$	$J_{4,5}$	ϕ_{H_1/H_2}	ϕ_{H_2/H_3}	ϕ_{H_3/H_4}	ϕ_{H_4/H_5}
91 und 92	5	2,8	2,8	9	41	55	55	161

Berechnung der Diederwinkel erfolgte wie in Tabelle IV angegeben.

12.3. Hydrolyseexperimente

12.3.1. Um die chemischen Verschiebungen und die Kopplungskonstanten der H_1-Protonen der Derivate 84a bis 87a und 89a festzustellen, wurden jeweils 50 mg in Pyridin d_5 bzw. in Pyridin d_5/Aceton d_6 (1:1) gelöst und 1/10 molare Überschüsse an säurefreiem Trifluoracetanhydrid hinzugefügt, geschüttelt und anschließend sofort und nochmals nach 20 Minuten ^{1}H-NMR-spektroskopisch vermessen. Dadurch konnte festgestellt werden, daß im Rahmen der Meßzeit keine Veränderung der Derivate unter den Trifluoracetylierungsbedingungen auftrat.

12.3.2. Acetobromglucose 62 und der Acylorthoester 27 wurden jeweils in Pyridin d_5/Aceton d_6 (ca. 1:1) gelöst und jede der Proben mit einem 1/10 molaren Überschuß Trifluoracetanhydrid versetzt, kräftig geschüttelt und dann sofort ^{1}H-NMR-spektroskopisch vermessen. Im Bereich der chemischen Verschiebungen der trifluoracetylierten Hydroxyzucker 84-87 und 89 traten im Falle der Acetobromglucose 62 keine Signale auf. Im Falle des Acylorthoesters 27 entstand unter Ausschluß von Wasser durch direkten Angriff des Trifluoracetanhydrids am C-1-Atom das ß-Derivat 84a. 85a-87a und 89a wurden nicht gebildet. Wiederholte man das Experiment, indem man vor der Trifluoracetylierung eine äquivalente Menge D_2O hinzugab, erschienen im Falle des Acylorthoesters 27 die Signale für die Derivate 84a-87a und 89a im Spektrum. Das Verhältnis der Produkte ist in Tabelle XXXIV angegeben.

12.3.3. 0,6 g (ca. 1 mmol) Acylorthoester 27 wurden in 6 ml trockenem Aceton gelöst und 21 µl (ca. 1 mmol) D_2O hinzugefügt und bei Raumtemperatur gerührt. Es wurden zu verschiedenen Zeiten mit einer Spritze Proben entnommen und über Molekularsieb in ein vorbereitetes Gefäß gegeben. Das Lösungsmittel wurde anschließend im Vakuum restlos entfernt und dann in Pyridin d_5 ^{1}H-NMR-spektroskopisch vermessen. Dann wurden

zwei Tropfen Trifluoracetanhydrid hinzugegeben, geschüttelt und erneut ^{1}H-NMR-spektroskopisch vermessen. Nach der Abreaktion von 27 wurde die Lösung noch mehrere Tage stehengelassen, wobei wiederholt weitere Proben entnommen und in Pyridin d_5 nach Trifluoracetylierung ^{1}H-NMR-spektroskopisch untersucht wurden.

12.3.4. Das in 12.3.3. beschriebene Experiment wurde in Gegenwart von 1,2 mmol 2,6-Lutidin wiederholt.

12.3.5. Die Hydroxyzucker 84-86 wurden unter schwach basischen Bedingungen (1/10 molarer Überschuß an 2,6-Lutidin) und unter schwach sauren Bedingungen (Zugabe von molaren Mengen an Biphenylbuttersäure) in Aceton gelöst und mehrere Stunden unter Zugabe molarer Mengen an D_2O gerührt, anschließend trifluoracetyliert und wie oben beschrieben ^{1}H-NMR-spektroskopisch vermessen.

12.3.6. Die Änderung des pH-Wertes während der Hydrolyse von 27 unter den in 12.3.3. beschriebenen Bedingungen wurde mit einer Wasserstoffelektrode gemessen. Im verwendeten Lösungsmittel-System konnten verständlicherweise keine Absolutwerte gemessen werden. Jedoch war es möglich, die Änderung des pH-Wertes mit der Zeit zu ermitteln (1,6 Einheiten bis zur Abreaktion von 27, s. Diagramm IV).

12.3.7. Zur Auswertung der Ergebnisse

Die hier aufgeführten Messungen haben halbquantitativen Charakter. Keinesfalls lassen sich hieraus etwa exakte Geschwindigkeitskonstanten ermitteln. Dies wäre bei einem so komplexen Reaktionsgeschehen auch kaum möglich. Auf den Zusatz eines gleichbleibenden Standards als Bezugssubstanz wurde deshalb verzichtet. Hingewiesen werden muß auf die Proble-

matik des Vergleichs von Integrationen in komplexen Reaktionsgemischen und auf die direkte Bildung trifluoracetylierter Derivate aus unumgesetzten Acylorthoestern unter den Trifluoracetylierungsbedingungen in Gegenwart von Wasser. Exakte Ergebnisse liefern die Messungen der Trifluoracetyl-Derivate nach Abreaktion des Acylorthoesters. Die Entstehung des 2-Hydroxyzuckers 85 ließ sich direkt in Aceton d_6 beobachten und das Verhältnis der Dubletts der Protonen am anomeren Kohlenstoff von 85 und 27 zu jedem Zeitpunkt ermitteln. Die Trifluoracetylierung in Pyridin d_5 nach Entfernung des Wassers gestattete zu bestimmten Zeiten, die Bildung anderer Hydrolyseprodukte zu beobachten. Der Integrationsvergleich der Derivate 85a - 86a und 89a (jeweils der Dubletts der Protonen an den anomeren Kohlenstoffen), die bei einem bestimmten Verhältnis von 27 zu 85 zu den verschiedenen Meßzeiten auftreten, ermöglichten im Fall der Hydrolyse ohne Zusatz von Base die Abreaktion der Halogenose hinsichtlich der Bildung der entstehenden Produkte zu bestimmen. Dies wurde in Korrelation gesetzt zu der beobachteten Änderung des pH-Wertes während der Hydrolyse.
Auch bei der Hydrolyse von 27 in Gegenwart von Base ließ sich unmittelbar die Entstehung des 2-Hydroxyderivats 85 in Aceton d_6 relativ zu 27 beobachten. Wegen der Bildung von 84a direkt aus zum Meßzeitpunkt noch unumgesetztem Acylorthoester 27 unter den Trifluoracetylierungsbedingungen auch bei vorheriger Entfernung des Wassers, wurde auf eine Berechnung, wie im Falle der Hydrolyse ohne Base, verzichtet.

Die Ergebnisse aller Versuche sind in den Tabellen VIII-XII und XXXIV aufgeführt.

Anteile der Produkte bei der direkten Hydrolyse von 27 in Pyridin d_5 in Gegenwart von mindestens äquimolaren Mengen an D_2O bei Zugabe von Trifluoracetanhydrid:

Tabelle XXXIV

84	85	86	89
29,5	12,7	38,0	19,0

13. Analyse der Hydrolyseprodukte bei Koenigs-Knorr-Reaktionen

13.1. Koenigs-Knorr-Reaktion mit Isopropanol als Alkohol

500 mg (1,2 mmol) Acetobromglucose 62 wurden in 20 ml abs. Ether gelöst und nach Zugabe von 10 µl (ca. 1,2 mmol) Isopropanol und 840 mg (3 mmol) Ag_2CO_3 bis zur Abreaktion von 62 (DC mit n-Hexan/Aceton 5:1) und danach noch einige Zeit (insgesamt 8 Stunden) bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend wurde das Silbersalz abfiltriert und das Lösungsmittel im Vakuum entfernt. Der zurückbleibende Sirup wurde in Pyridin d_5 gelöst und nach Zugabe von 2 Tropfen Trifluoracetanhydrid ^{1}H-NMR-spektroskopisch untersucht.

13.2. Koenigs-Knorr-Reaktion mit H_2O als Nukleophil

Die in 13.1. beschriebene Umsetzung wurde mit H_2O anstelle von Isopropanol mehrmals wiederholt. Nach den in der Tabelle XIV angegebenen Zeiten wurde aufgearbeitet. Die Gemische wurden nach Trifluoracetylierung in Pyridin d_5 ^{1}H-NMR-spektroskopisch untersucht.

13.3. Verhalten der Hydroxyzucker 84, 85 und 86 unter simulierten Koenigs-Knorr-Reaktionsbedingungen

Jeweils 100 mg der Hydroxyzucker 84 und 85 wurden in Ether/Dichlormethan (CH_2Cl_2 zur Verbesserung der Löslichkeit) gelöst und in Gegenwart von 200 mg Ag_2CO_3 (ca. 2,5-facher Überschuß) 8 Stunden lang bei Raumtemperatur gerührt. Nach Filtration des Silbersalzes und Entfernung des Lösungsmittels im Vakuum wurde der Sirup in Pyridin d_5 aufgenommen, trifluoracetyliert und ^{1}H-NMR-spektroskopisch vermessen.

13.3.1. Equilibrierung von 84 in Pyridin

Da der synthetisierte 1- Hydroxyzucker 86 Verunreinigungen an 84 enthielt, wurde reines 84 mehrere Tage in reinem Pyridin equilibriert. Das dabei sich einstellende Gleichgewicht zwischen 86 und 84 blieb nach Entfernung des Pyridins durch Gefriertrocknung erhalten. Das Gemisch konnte, wie in 12.3. beschrieben, behandelt werden.

13.4. Zur Auswertung

Die Analyse der Produktanteile erfolgte erneut durch Flächenvergleich der Dubletts der Protonen an den anomeren Kohlenstoffen der Produkte. Die Flächen der gespreizten und vergrößerten Dubletts wurden mit dem "Ott"-Polarplanimeter ausgezählt. Die Ergebnisse der Experimente sind in Tabelle XIV beschrieben.

14. Experimente zum Nachweis eines Acylorthoesters des Typs 43 am cis-1,2-Cyclohexandiol

14.1. Darstellung und Daten der als Ausgangs- oder Vergleichssubstanzen benötigten Verbindungen

Die Verbindungen sind in Tabelle XXXV aufgeführt. Sie wurden nach den in der Literatur beschriebenen Verfahren dargestellt und stimmen mit den dort aufgeführten Daten weitgehend überein. Zusätzlich sind die zur Identifizierung charakteristischen ^{1}H-NMR-Daten angegeben. Aus diesem Grund ist auch Cyclohexen 96 mit aufgeführt. 94 und 96 sind im Handel erhältlich.

Tabelle XXXV Daten von Ausgangs- und Vergleichssubstanzen

Verbindung	Nomenklatur	Literatur-stelle	Smp °C	Kp°C	charakteristische ^{1}H-NMR-Signale in ppm
93	cis-1,2-Cyclohexandiol	146	98	-	3,42-3,83 m Ringmethin; 2,64 s Hydroxyl-Proton
94	trans-1,2-Cyclohexandiol	149	105	-	3-3,5 m Ringmethin
95	trans-1,2-Acetoxy-cyclohexanol	84	-	122-124	4,35-4,85 m Ringmethin (OAc); 3,3-3,8 m Ringmethin (OH)
47	cis-1,2-Acetoxy-cyclohexanol	84	-	114-115	4,8-5,05 m Ringmethin (OAc); 3,7-4 m Ringmethin (OH)
44	cis-1,2-Diacetoxycyclohexan	84	-	117	5,16-4,68 m Ringmethin; 2 s Acetyl-CH_3
45	trans-1,2-Diacetoxycyclohexan	84	-	120	5,16-4,68 m Ringmethin; 2 s und 2,17 s Acetyl-CH_3
48 a und b	2-Ethoxy-2-methyl-4,5-tetramethylen-1,3-dioxolan	147 u. 148	-	40 bei 0,1 Torr	4,22 m exo-, 4,08 m endo-Ringmethin; 3,48 q exo, 3,61 q endo, 1,12 exo q, 1,16 q endo Ethyl; 1,44 s exo, 1,54 s endo CH_3
96	Cyclohexen	-	-	99	5,6 s Ringmethin
97	2-Methyl-4,5-tetramethylen-1,3-dioxolan-2-ylium-hexachloroantimonat	124	Zersetzung b. Schmelzen	-	5,83 m Ringmethin; 7,7-8,6 m Ringmethylen; 2,8 s CH_3
98	2-Methyl-4,5-tetramethylen-1,3-dioxolan-2-ylium-tetrafluoroborat	analog 32	Zersetzung b. Schmelzen		5,83 m Ringmethin; 7,7-8,6 m Ringmethylen; 2,8 s CH_3
103	Diethoxymethylacetat	70	-	67 bei 13 mm	6,25 s Methin; 3,64 g, 119 t Ethyl; 2 s Acetyl-CH_3

14.2. Zur Arbeitstechnik

Es gelten auch hier die in Punkt 10.3. gemachten Angaben.

14.3. Versuche zur Darstellung von 1,2-O-[1-(4-(4-Biphenylyl) butyryloxy[ethyliden]cis-cyclohexandiol-(1,2) 100

Jeweils 6 mmol der Salze 97 und 98 wurden in einem der in Tabelle XVI genannten Lösungsmittel gelöst und 1/10-molare Überschüsse von einem der ebenfalls in Tabelle XVI aufgeführten Biphenylbuttersäuresalze hinzugegeben und bis zur Abreaktion des Dioxolanyliumsalzes gerührt (Kontrolle durch Probenentnahme und ^{1}H-NMR-spektroskopische Untersuchung). Danach wurde über eine Umkehrfritte vom Niederschlag oder von Verunreinigungen abgetrennt, das Lösungsmittel im Vakuum bei Temperaturen um 0°C entfernt und der Rückstand in abs. Ether aufgenommen und unter Zugabe von einem Tropfen 2,6-Lutidin im Tiefkühlschrank aufbewahrt. Die Umsetzung wurde hinsichtlich Lösungsmittel, Temperatur, Kation des Carbonsäuresalzes, Zugabe eines Komplexbildners vielfach variiert. Die Versuche mit 97 blieben dabei ergebnislos. In fast allen Fällen trat keine Reaktion zwischen 97 und den Carbonsäuresalzen ein. Mit dem Kaliumsalz wurde ein Niederschlag von $KSbCl_6$ erhalten. Die Analyse der Lösung ergab nur Hydrolyse- und Zersetzungsprodukte. Bei Zugabe von Dibenzo-(18)-Krone-6 ging das Silbersalz der Biphenylbuttersäure in Lösung, aber Reaktionsprodukte konnten nicht isoliert werden, da kein Niederschlag erhalten wurde und der Kronenether sich nur durch Wasser wieder entfernen ließ. Für Umsetzungen in HMPT gilt das Gleiche. Die Versuche wurden deshalb nur mit 98 weitergeführt. Tabelle XXII bezieht sich deshalb nur auf 98. Versuche unter Zusatz von Kronenether, HMPT usw. wurden dort nicht mehr aufgeführt.

14.4. Analyse der Reaktionsprodukte

Folgende Analysenmethoden wurden angewandt:

A. Die in Ether gelösten Ansätze wurden oftmals wochenlang im Tiefkühlschrank aufbewahrt, wobei wiederholt Niederschläge auftraten. Sie wurden über eine Umkehrfritte gesammelt und ^{1}H-NMR-spektroskopisch untersucht. Die Lösungen wurden etwas eingeengt und erneut im Tiefkühlschrank aufbewahrt. Traten keine Niederschläge mehr auf, wurde das Lösungsmittel bei 0°C im Vakuum entfernt und der Rest ^{1}H-NMR-spektroskopisch vermessen. Auch aus anderen Lösungsmitteln (z.B. CCl_4, n-Hexan/Ether usw.) traten keine anderen kristallinen Niederschläge auf als aus reinem Ether.

B. Die dünnschichtchromatographische Analyse (n-Hexan/Aceton 5:1 oder 10:1 und doppelte Entwicklung) aller Ansätze ergab nie mehr als 6 Substanzen.

C. Verschiedene Ansätze wurden säulenchromatographisch auf mit Ammoniak präpariertem Kieselgel (n-Hexan/Aceton oder n-Hexan/Essigester jeweils 10:1) aufgetrennt und anschliessend ^{1}H-NMR-spektroskopisch analysiert.

D. Durch Lösen des Gemisches in Pyridin und anschließende Zugabe von p-Nitrobenzoesäurechlorid konnten alle Derivate mit freien Hydroxylgruppen verestert werden. Nach Aufarbeitung dieser Umsetzung nach den üblichen Methoden ließen sich die p-Nitrobenzoesäureester aus n-Hexan/Ether kristallin oder als ölige Niederschläge erhalten.

E. Durch alkalische Verseifung mit Natriummethylat in Methanol konnten die p-Nitrobenzoesäureester wieder freigesetzt und auch alle anderen Esterbindungen gespalten werden.

F. Mit Hilfe der sauren Hydrolyse mit verdünnter Salzsäure in Aceton ließen sich Ketale spalten.

G. Nach Aufarbeitung einiger Ansätze ließen sich die Ausbeuten dünnschichtchromatographisch abschätzen. Die Identifizierung einzelner Produkte war dann auch gaschromatographisch möglich.

14.5. Identifizierung der Hauptprodukte

14.5.1. cis-1,2-Cyclohexandiolketal des cis-1,2-Acetoxycyclohexanols 99

99 ließ sich als p-Nitrobenzoesäureester als öliger Niederschlag aus den Reaktionsansätzen erhalten. Die alkalische Verseifung nach E ergab p-Nitrobenzoesäure und cis-1,2-Cyclohexandiol 93 und nicht identifizierte Nebenprodukte. Die saure Hydrolyse nach F ergab ebenfalls 93. Auch säulenchromatographisch wurde 99 erhalten. Es ließ sich bei 0,1 Torr und 230°C Ölbadtemperatur unzersetzt destillieren.

Lage charakteristischer ^{1}H-NMR-Signale (säulenchromatographisch erhaltene Fraktion).

δ in ppm:

Ringmethin-Ketal:	4-4,3 m
Ringmethin H (OH):	3,7-3,91 m
Ringmethin H (O-CO-CH_2R):	4,82-5,05 m
CH_3	: 1,64 endo 1,49 s exo Verhältnis ca. 2:1
Brückenmethylen	: 2,61 s exo, 2,74 s endo liegen in einem Bereich, in dem weitere Peaks auftreten, vermutlich Acetonkondensate durch das Laufmittel bei der Säulenchromatographie.

MS: bestätigt charakteristische Strukturelemente des Ketalbereiches.

$C_{16}H_{26}O_5$ (298,38)	Ber.	C 64,50	H 8,79
	Gef.	C 64,50	H 8,80

14.5.2. Weitere identifizierte Produkte

cis-1,2-Acetoxycyclohexanol 47 konnte aus den meisten Ansätzen isoliert werden. Es ließ sich als p-Nitrobenzoesäureester abtrennen und nach alkalischer Verseifung nach E als cis-1,2-Cyclohexandiol 93 nachweisen.

93 wurde ebenfalls als Niederschlag bei der Umsetzung von 98 mit dem Kaliumsalz der Biphenylbuttersäure bei 0^{o}-10^{o}C in CH_2Cl_2 erhalten. Außerdem traten in diesem Versuch wenige Milligramm eines weiteren Niederschlags auf, der neben 47 und 99 möglicherweise gewünschtes 100 enthielt. Eine Abtrennung von anderen Produkten gelang nicht. Mehrmaliges Wiederholen der Umsetzung unter den genannten Bedingungen ergab nur noch die Produkte 47 und 99.

Charakteristische ^{1}H-NMR-Daten des Acylorthoesters 100 (δ in ppm):

3,92-4,3 m Ringmethin;
1,41 s exo (Hauptteil), 1,51 s endo CH_3-orthoacetyl singulettartige Spitzen über dem breiten Multiplett der Ringmethylenprotonen.

14.6. Darstellung von Diethoxymethylacetat (D.E.M.A.) 103

D.E.M.A. 103 wurde wie bei Scheeren et al [70] beschrieben aus einem Gemisch von Acetanhydrid/Ameisensäure/Orthoameisensäuretriethylester synthetisiert. Daten siehe Tabelle XXXV.

14.7. Versuche zur Darstellung des 1,2-O-(1-Acetyl-ethyliden)cis-cyclohexandiol-(1,2) 104

14.7.1. 50 mmol 48 wurden mit 50 mmol D.E.M.A. 103 und 100 ml Eisessig bei 15-20 mm etwa 10 Stunden unter Rückfluß erhitzt und dann mit dem Fischer Spaltrohrsystem bei 10^{-2} bar und einer Badtemperatur von 40^{o}C destilliert. Es wurde kein

Acylorthoester 106 entdeckt. Folgende Produkte wurden isoliert:

a die Ausgangsprodukte 48 und 103
b Orthoameisensäuretriethylester (δ 5,05 ppm)
c Essigsäure
d Cyclohexen 96
e cis-1,2-Acetoxy-cyclohexanol 44
f trans-1,2-Diacetoxycyclohexan 45

a bis d: als Destillat
e und f: im tiefbraunen Rückstand

14.7.2. Die in 14.7.1. beschriebene Umsetzung wurde ohne Zusatz von Essigsäure bei Raumtemperatur wiederholt. Schon nach kurzer Zeit zeigte sich eine Abreaktion von 103 durch die Bildung von Orthoameisensäuretriethylester an (^{1}H-NMR-Spektroskopie). Dabei trat auch freie Essigsäure auf, obwohl das eingesetzte reine 103 säurefrei war. Nach ca. 6 Stunden war kein 103 mehr nachzuweisen. Das Reaktionsgemisch wurde zunächst bei Raumtemperatur fünf Stunden mit der Ölpumpe bei 10^{-2} bar evakuiert, wobei in der Kühlfalle das Gemisch der Substanzen a-b gefunden wurde. Es wurde der Versuch unternommen, den zähen, rotbraunen Rückstand bei 10^{-5}-10^{-6} bar (Öldiffusionspumpe) zu destillieren. Bei Temperaturen bis 40°C konnten nur Reste von 48 erhalten werden. Der Rückstand war angereichert mit 108, enthielt aber auch 45 und 47, die vor dem Erhitzen auf 40°C ^{1}H-NMR-spektroskopisch nicht zu erkennen waren. Die Wiederholung des Versuchs unter Zusatz von äquimolaren Mengen von 2,6-Lutidin zeigte ebenfalls eine Abreaktion von 103 zu Orthoameisensäuretriethylester; allerdings waren nach einigen Wochen nur wenige Prozent von 103 abreagiert.

Charakteristische ^{1}H-NMR-Daten (δ in ppm) von 104:

3,89-4,33 m zwei ineinandergeschobene Multipletts erkennbar, exo/endo wie 7:8.

1,41 s exo-, 1,5 s endo-CH_3-orthoacetyl über breites Multiplett der Ringmethylenprotonen.

1,91 s exo-, 1,93 s endo-Acetyl-Protonen.

Die Zuordnung wurde in Analogie zur chem. Verschiebung der Signale von 48 getroffen.

14.7.3. Zum Reaktionsverhalten des Acylorthoesters 104

Die folgenden Produkte wurden erhalten:

beim Erhitzen: Cyclohexen 96 und trans-1,2-Diacetoxycyclohexan 45

bei der Hydrolyse: cis-1,2-Acetoxy-cyclohexanol 47.

Sowohl durch längeres Erhitzen des Orthoesters 48 bis auf 200°C als auch durch Zugabe von Essigsäure wurde sichergestellt, daß die nachgewiesenen Produkte nicht direkt aus 48 entstehen können.

Anmerkung

Bei den Acylorthoestern und Orthoestern im Kohlenhydratbereich wurde der Konvention von Lemieux [46] gefolgt, der die Stellung der Alkoxyl-Gruppen von 1,2-cis-Zuckerorthoestern als Bezugspunkt setzt. Exo (endo)-CH_3-orthoacetyl bedeutet danach, daß sich die Alkoxy-Gruppe in der exo (endo)-Stellung befindet. In den unter Punkt 14. aufgeführten Fällen ist mit exo (endo)-CH_3-orthoacetyl oder CH_3-ketal die wirkliche exo (endo)-Position der Methylgruppe bezeichnet.

LITERATURVERZEICHNIS

1) A.F. Bochkov und G.E. Zaikov, Chemistry of the O-Glycosidic Bond: Formation and Cleavage, Pergamon Press 1979.

2) S.J. Angyal, Angew. Chem. 81, 172 (1969).

3) W.N. Haworth: The Constitution of Sugars, Arnold und Co, London 1929, 90.

4) J. Böseken und R. Cohen, Rec. Trav. chim. Pays-Bas 47, 839 (1928).

5) H.S. Isbell, J. Res. nat. Bur. Standards 18, 505 (1937); ebenda 20, 97 (1938).

6) H.S. Isbell, Annu. Rev. Biochem. 9, 65 (1940).

7) R.U. Lemieux, R.K. Kullnig, H.J. Bernstein und W.G. Schneider, J. Amer. Chem. Soc. 79, 1005 (1957).

8) M. Karplus, J. Chem. Physics 30, 11 (1959).

9) E.L. Eliel, N.L. Allinger, S.J. Angyal und G.A. Morrison: Conformational Analysis, Interscience, New York 1965, 351 ff.

10) R.U. Lemieux in P. de Mayo: Molekular Rearrangements, Interscience, New York 1963, 713 ff.

11) B. Capon und W.G. Overend, Adv. Carbohydr. Chem. 15, 11 (1960).

12) G. Ebert: Biopolymere, UTB, Steinkopff, 198, 1-3 und 210-273.

13) Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie, W. Forth, D. Henschler, W. Rummel, BI Wissenschaftsverlag, 1980, 189 ff.

14) J.F. Stoddart: Stereochemistry of Carbohydrates, Wiley-Interscience, 1971.

15) G.M. Bebault und G.G.S. Dutton, Carbohydr. Res. 37, 309 (1974).

16) G. Wulff und G. Röhle, Angew. Chemie 86, 173 (1974); Angew. Chemie, Int. Ed. Engl. 13, 157 (1974).

17) B. Lindberg, Acta Chem. Scand. 1, 710 (1943).

18) H. Bredereck, A. Wagner, D. Geissel, A. Gross, U. Hutten und H. Ott, Chem. Ber. 95, 3056 (1962).

19) G.L. Mattok und G.O. Phillips, J. Chem. Soc. 1958, 130.

20) S. Hünig, Angew. Chem. 76, 400 (1964).

21) D.J. Raber, J.M. Harris, R.E. Hall und P.V.R. Schleyer, J. Amer. Chem. Soc. 93, 4825 (1971).

22) A.F. Diaz, J. Lazdins und S. Winstein, J. Amer. Chem. Soc. 90, 1904 (1968).

23) G. Wulff und W. Schmidt, Carbohydr. Res. 53, 33 (1977).

24) B. Helferich und J. Zirner, Chem. Ber. 95, 2604 (1962).

25) N.K. Kochetkov, A.J. Khorlin und A.F. Bochkov, Tetrahedron Lett. 23, 693 (1967).

26) G. Alfredsson, H.B. Borén und P.J. Garegg, Acta Chem. Scand. 26, 2531 (1972).

27) P.J. Garegg, B. Lindberg, K. Nilsson und G. Swahn, Acta Chem. Scand. 27, 1995 (1973).

28) R.U. Lemieux, K. James und T.L. Nagabhushan, Can. J. Chem. 51, 42 (1973).

29) R.U. Lemieux, K.B. Hendriks, R.V. Sticks und K. James, J. Amer. Chem. Soc. 97, 4056 (1975).

30) R.U. Lemieux und H. Driguez, J. Amer. Chem. Soc. 97, 4076 (1975).

31) R.U. Lemieux und H. Driguez, J. Amer. Chem. Soc. 97, 4069 (1975).

32) G. Wulff, U. Schröder und J. Wichelhaus, Carbohydr. Res. 72, 280 (1979).

33) H.S. Isbell und H.L. Frush, J. Res. Natl. Bur. Standards, 43, 161 (1949).

34) P.A.J. Gorin und A.S. Perlin, Can. J. Chem. 39, 2474 (1961).

35) J. Lehmann: Chemie der Kohlenhydrate, Georg Thieme Verlag Stuttgart 1976, 47 ff.

36) K. Igarashi, Adv. Carbohydr. Chem. Biochem. 34, 243 (1977).

37) H.B. Borén, G. Ekborg, K. Eklind, P.J. Garegg, A. Pilotti und C.G. Swahn, Acta Chem. Scand. 27, 2639 (1973).

38) G. Ekborg, B. Lindberg und J. Lönngren, Acta Chem. Scand. 26, 3287 (1972).

39) siehe z.B. : E.E. Lee, G. Keaveney und P.S.O'Colla, Carbohydr. Res. 59, 268 (1977); M.A. Shaban, D. K. Podolski und R.W. Jeanloz, ebenda 52, 129 (1976); N.K. Bochatkov, B.A. Dmitriev, N.N. Malysheva, A.YA. Chernyak, E.M. Klimov, N.E. Bayramova und V.J.Torgov, ebenda 45, 283 (1975); G. Ekborg, J. Lönngren und S. Svensson, Acta Chem. Scand. 29, 1031 (1975).

40) W. Koenigs und E. Knorr, Ber. Dtsch. Chem. Ges. 34, 957 (1901).

41) G. Wulff, G. Röhle und W. Krüger, Chem. Ber. 105, 1097 (1972).

42) G. Wulff, W. Krüger und G. Röhle, Chem. Ber. 104, 1387 (1971).

43) H. Paulsen, W.P. Trautwein, F.G. Espinosa und K. Heyns, Chem. Ber. 100, 2822 (1967).

44) S. Jacobsen, B. Nielsen und C. Pedersen, Acta Chem. Scand. 28, 866 (1974); ebenda 28, 1024 (1974); S. Jacobsen und C. Pedersen, ebenda 31, 359 (1977); ebenda 31, 365 (1977).

45) F.Z. Dinya, I.F. Szabó und R. Bognár, Carbohydr. Res. 21, 331 (1972).

46) R.U. Lemieux und A.R. Morgan, Can. J. Chem. 43, 2199 (1965).

47) S.E. Zurabyan, N.M. Tkhomirov, V.A. Nesmeyanov und A.Y. Khorlin, Carbohydr. Res. 26, 117 (1973).

48) G. Wulff und W. Krüger, Cabohydr. Res. 19, 139 (1971).

49) R.U. Lemieux und C. Brice, Can. J. Chem. 33, 109 (1955).

50) R.U. Lemieux und J.D.T. Cipera, Can. J. Chem. 34, 906 (1956).

51) B. Helferich und K. Weiss, Chem. Ber. 89, 314 (1956).

52) R.U. Lemieux und A.R. Morgan, J. Amer. Chem. Soc. 85, 1889 (1963).

53) N.K. Kochetkov, A.F. Bochkov, T.A. Sokolovskaya und V.J. Snyatkova, Carbohydr. Res. 16, 17 (1971).

54) N.K. Kochetkov und A.F. Bochkov, Methods Carbohydr. Chem. 6, 480 (1972).

55) U. Schröder, Dissertation Univ. Bonn 1979.

56) N.K. Kochetkov und A.F. Bochkov: Sugar Orthoester and their Synthetic Applications, Hrsg. R. Bognár, V. Bruckner, Cs. Szántay; Akademiai Kiado, Budapest 1971.

57) A.F. Bochkov und N.K. Kochetkov, Carbohydr. Res. 39, 355 (1975).

58) J.Banoub und D.R. Bundle, Can. J. Chem. 57, 2091 (1979).

59) G. Wulff, U. Schröder und W. Schmidt, Angew. Chemie 91, 337 (1979); Angew. Chem. Int. Ed. Engl. 18, 309 (1979).

60) G. Wulff und U. Schröder, Chem. Ber. 113, 2760 (1980).

61) R.U. Lemieux und O. Hindsgaul, Carbohydr. Res. 82, 195 (1980).

62) A.F. Bochkov, V.J. Betanely und N.K. Kochetkov, Carbohydr. Res. 30, 418 (1973).

63) P.J. Garegg und I. Kvarnström, Acta Chem. Scand. 31, 509 (1977); ebenda 30, 665 (1976).

64) H.R. Goldschmidt und A.S. Perlin, Can. J. Chem. 39, 2025 (1961).

65) W.E. Dick, Jr., Carbohydr. Res. 21, 255 (1972).

66) R.U. Lemieux und A.R. Morgan, Can. J. Chem. 43, 2190 (1965).

67) W.P. Jencks: Catalysis in Chemistry and Enzymology, Mc. Graw-Hill, New York, N.Y., 1968.

68) J.P. Guthrie, J. Amer. Chem. Soc. 95, 7, 6999 (1973).

69) S.L. Johnson, Adv. Phys. Org. Chem. 5, 237 (1967).

70) J.W. Scheeren, A.P.M. van der Veek und W. Stevens, Rec. Trav. chim. 88, 195 (1969); ebenda 85, 793 (1966).

71) W.P. Jencks und M.L. Gilchrist, J. Amer. Chem. Soc. 86, 5, 616 (1964).

72) F. Swarts, Bull. Soc. chim. belges 35, 414 (1929).

73) M.L. Bender, J. Amer. Chem. Soc. 75, 5986 (1953).

74) J. Hine, D. Ricard und R. Perz, J. Org. Chem. 38, 110 (1973).

75) B. Capon und D.Mcl. Grieve, J. Chem. Soc. Perkin II, 1980/2, 300.

76) N. Gravitz und W.P. Jencks, J. Amer. Chem. Soc. 96, 1, 489 (1974).

77) G.A. Rogers, T.C. Bruice, J. Amer. Chem. Soc. 95, 5, 4452 (1973).

78) H. Wevers und W. Drenth, J. Roy Nether. Chem. Soc. 93, 99 (1974).

79) G. Foder, F. Letourneau und N. Mandava, Can. J. Chem. 48, 1465 (1970).

80) T. Goto, Y. Kishi, S. Takahashi und Y. Hirata, Tetrahedron 21, 2059 (1965).

81) M. Ahmad, R.G. Bergstrom, M.J. Cashen, A. J. Kresge, R.A. McClelland, M.F. Powell, J. Amer. Chem. Soc. 99, 14, 4827 (1977); ebenda 101, 2665 (1979).

82) H.G. Elias: Makromoleküle, Hüthig & Wepf, Heidelberg 1971, 779-781.

83) S. Winstein, C. R. Lindegren, H. Marshall und L.L. Ingraham, J. Amer. Chem. Soc. 75, 147 (1953).

84) S. Winstein und R.E. Buckles, J. Amer. Chem. Soc. 64, 2780 (1942).

85) R.M. Roberts, J. Corse, R. Boschan, D. Seymour und S. Winstein, J. Amer. Chem. Soc. 80, 1247 (1958).

86) C.B. Anderson und S. Winstein, J. Org. Chem. 28, 605 (1963).

87) C.B. Anderson, E. C. Friedrich und S. Winstein, Tetrahedron Lett. 29, 2037 (1963).

88) H. Paulsen, Z. Györgydeak und M. Friedmann, Chem. Ber. 107, 1568 (1974).

89) I. Tvaróska und T. Bleha, Tetrahedron Lett. 4, 249 (1975).

90) M.L. Wolfrom, E.G. Wallace und E.A. Metcalf, J. Amer. Chem. Soc. 64, 265 (1942).

91) T. Ishikawa und H.G. Fletcher, J. Org. Chem. 34, 563 (1969).

92) G. Wulff, G. Röhle und U. Schmidt, Chem. Ber. 105, 1111 (1972); G. Wulff und G. Röhle, ebenda, 1122 (1972).

93) N. Kornblum, W.J. Jones und D.E. Hardies, J. Amer. Chem. Soc. 88, 1704 und 1707 (1966).

94) K. Åkerfeldt, P.J. Garegg und T. Iversen, Acta Chem. Scand. 33, 467 (1979); P.J. Garegg und T. Iversen, Carbohdr. Res. 70, C13 (1979).

95) H. Paulsen und O. Lockhoff, Tetrahedron Lett. 1978, 4027.

96) S. Koto, N. Morishima, Y. Miyata und S. Zen, Bull. Chem. Soc. Jap. 49, 2639 (1976).

97) R. Kasai, M. Suzuv, J. Asakawa und O. Tanaka, Tetrahedron Lett. 1977, 175.

98) K. Bock, I. Lundt und C. Pedersen, Tetrahedron Lett. 1973, 1037.

99) J.E. Wallace und L.R. Schroeder, J. Chem. Soc. Perkin Trans 2, 795 (1977).

100) P.J. Garegg und T. Norberg, Acta Chem. Scand., Ser. B. 33, 116 (1979).

101) P. Deslongchamps, R. Cheravert, R.J. Taillefer, C. Moreau und J.K. Saunders, Can. J. Chem. 53, 1601 (1975).

103) W. Schmidt, Dissertation Univ. Bonn, 1973.

104) L.F. Fieser und C.K. Bradsher, J. Amer. Chem. Soc. 58, 1738 (1936).

105) E.L. Martin, J. Amer. Chem. Soc. 58, 1438 (1936).

106) D.D. Reynolds und W.L. Evans, Org. Synth. Coll. Vol. III, 432 (1955).

107) R. Nowroth, Staatsexamensarbeit Univ. Düsseldorf, 1980.

108) B. Coxon und L.D. Hall, Tetrahedron 20, 1685 (1964).

109) W.E. Dick, Jr., D. Weisleder und J.E. Hodge, Carbohydr. Res. 23, 229 (1972).

110) B. Coxon, Carbohydr. Res. 14, 9 (1970).

111) R.J. Abraham, L.D. Hall, L. Hough und K.A. Mclauchlan, J. Chem. Soc. 3699 (1962).

112) R.G. Rees, A.R. Tatchell und R.D. Wells, J. Chem. Soc. (C), 1768 (1967).

113) R. Gigg und C.D. Warren, J. Chem. Soc. (C), 1903 (1968); C.D. Hurd und R.P. Holysz, J. Amer. Soc. 72, 2005 (1950); J.M. Coxon, M.P. Hartshorn und D.N. Kirk, Tetrahedron 20, 2547 (1964).

114) S.B. Hendricks, O.R. Wulf und U. Liddel, J. Amer. Chem. Soc. 58, 1997 (1936).

115) A. Georg, Helv. Chim. Acta 15, 924 (1932).

116) J.O. Deferrari, E.G. Gros, J.O. Mastronardi, Carbohydr. Res. 4, 432 (1967).

117) J.F. King und A.D. Allbutt, Can. J. Chem. 48, 1754 (1970).

118) A.S. Perlin, Can. J. Chem. 41, 555 (1963).

119) R.U. Lemieux, Chemistry in Canada, 16, 14 (1964).

120) V.YA. Burshtein, J.N. Fundiler und A.F. Bochkov, Tetraheron 31, 1303 (1975).

121) L.R. Schroeder, D.P. Hultman und D.C. Johnson, J. Chem. Soc. Perkin Trans. 2, 1972, 1063.

122) F.Z. Dinya, J.F. Szabó und R. Bognár, Carbohydr. Res. 21, 331 (1972).

123) U. Schmidt, Dissertation Univ. Bonn, 1973.

124) H. Paulsen und H. Behre, Chem. Ber. 104, 1264 (1971); siehe auch: H. Paulsen, H. Höhne und P.L. Durette, Chem. Ber. 109, 597 (1977).

126) H.W. Post und E.R. Erickson, J. Org. Chem. 1937, 2, 260.

126) D.H. Hey und R. Wilkinson, J. Chem. Soc. 1940, 1030.

127) K.H. Slotta und A.E. Nold, Chem. Ber. 68B, 2226 (1935).

128) G.W.K. Cavill, D.H. Solomon, J. Chem. Soc. 1955, 1404.

129) M.L. Wolfrom und D.R. Lineback, Methods Carbohydr. Chem. II, 342 (1963).

130) B. Helferich und W. Klein, Liebigs Ann. Chem. 450, 225 (1926).

131) Th.J. De Boer und H.J. Backer, Org. Synth. Coll. Vol. IV, 250 (1963).

132) L.F. Fieser, Org. Synth. IV, 195 (1963).

133) N.K. Richtmeyer, Methods Carbohydr. Chem. I, 108 (1962).

134) R.W. Jeanloz und D.A. Jeanloz, J. Amer. Soc. 79, 2579 (1957).

135) D. Horton und J.H. Lauterback, J. Org. Chem. 34, 86 (1969).

136) E. Conway und R.D. Guthrie, J. Chem. Soc., Perkin II, 1974, 542.

137) B. Helferich, L. Moog, A. Jünger, Chem. Ber. 58, 877 (1925).

138) B. Helferich, Adv. Carbohydr. Chem. 3, 79 (1948).

139) M. Barczai-Matros und F. Körösy, Nature 165, 369 (1950); siehe auch R.U. Lemieux, Methods Carbohydr. Chem. II, 241.

140) F. Weygand, Methods Carbohydr. Chem. I, 183 (1962).

141) H.G. Fletcher, Methods Carbohydr. Chem. II, 226 (1963).

142) R.U. Lemieux und Carol Brice, Can. J. Chem. 30, 295 (1952).

143) P. Brigl und H. Grüner, Liebigs Ann. Chem. 495, 60 (1932).

144) Z. Csuros, Gy. Deak und M. Haraszthy-Papp, Acta Chim. Acad. Sci. Hung. 29, 227 (1961); C.A. 56: 15591f.

145) B. Helferich, W.M. Müller und S. Karbach, Liebigs Ann. Chem. 1974, 1514.

146) M.F. Clarke und L.N. Owen, J. Chem. Soc. 1949, 315.

147) E.R. Alexander und H.M. Bush, J. Amer. Chem. Soc. 74, 554 (1952).

148) H. Meerwein, K. Bodenbrenner, P. Borner, F. Kunert und K. Wunderlich, Liebigs Ann. Chem. 632, 38 (1960).

149) P.E. Verkade, J. Coops Jr., Chr. I. Maan und A. Verkade-Sandbergen, Ann. Chimie 467, 231 (1928).

FOTODRUCK J. MAINZ – Telefon: (02 41) 2 73 05
Neupforte 13, Nähe Markt, 5100 Aachen